

Aus der
Klinik für Geburtsmedizin
(Direktor: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen)
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus-Virchow-Klinikum

**Screening, Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes – unter
Berücksichtigung des kontinuierlichen Glukoseprofils**

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach

Frauenheilkunde und Geburtshilfe

vorgelegt dem Fakultätsrat der Charité Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Kai Joachim Bühling

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek

Dekan: Prof. Dr. med. Joachim W. Dudenhausen

Öffentlich-wissenschaftlicher Vortrag: 22. November 2004

Gutachter: 1. Herr Prof. F. Kainer, München

2. Herr Prof. F. Louwen, Frankfurt/M.

INHALT

1	Einleitung	4
1.1	Bedeutung des Kohlenhydratstoffwechsels in der Schwangerschaft	5
1.1.1	Bedeutung des Kohlenhydratstoffwechsels für die Schwangere	5
1.1.2	Bedeutung des Kohlenhydratstoffwechsels für den Feten	6
1.2	Pathophysiologie des Gestationsdiabetes	7
1.3	Risikofaktoren für den Gestationsdiabetes	8
1.4	Diagnostik des Gestationsdiabetes	8
1.4.1	Oraler Glukosetoleranztest	8
1.4.2	Fruchtwasserinsulin	11
1.4.3	Blutzuckertagesprofil	13
1.5	Screening auf Gestationsdiabetes	13
1.5.1	Glukosurie	13
1.5.2	50-g-Glukose-Screeningtest	16
1.5.3	Risikogruppen-Screening	17
1.5.4	Weitere Screening-Verfahren	18
1.5.5	Laborverfahren zum Screening und zur Diagnostik des Gestationsdiabetes	19
1.6	Therapeutische Ansätze beim Gestationsdiabetes	20
1.6.1	Ernährungstherapie	20
1.6.2	Insulintherapie	23
1.6.3	Orale Antidiabetika	24
1.6.4	Bewegungstherapie	25
1.6.5	Grenzwerte zur Entscheidung über eine Insulintherapie	26
1.7	Ergebnisse aus Messungen mit dem kontinuierlich messenden Glukosesensor außerhalb der Schwangerschaft	26
2	Eigene Arbeiten	28
2.1	Screening-Methoden auf Gestationsdiabetes	28
2.2	Diagnostik des Gestationsdiabetes	29
2.3	Stratifizierung von Risikogruppen für einen Gestationsdiabetes	31
2.4	Laborverfahren zur Diagnostik des Gestationsdiabetes	32
2.5	Fruchtwasserinsulin zur Diagnostik des Gestationsdiabetes	33
2.6	Erkenntnisse aus der Anwendung des kontinuierlichen Glukosesensors in der Schwangerschaft	33
2.7	Alternative therapeutische Ansätze beim Gestationsdiabetes	34
3	Relevante Originalarbeiten.....	35
3.1	Screening-Methoden zum Gestationsdiabetes.....	35
3.2	Diagnostik des Gestationsdiabetes	35
3.3	Risikogruppen für einen Gestationsdiabetes	36
3.4	Laborverfahren zur Diagnostik des Gestationsdiabetes	36

3.5	Fruchtwasserinsulin zur Diagnostik des Gestationsdiabetes.....	36
3.6	Erkenntnisse aus der Anwendung des kontinuierlich messenden Glukosesensors in der Schwangerschaft.....	36
3.7	Alternative therapeutische Ansätze beim Gestationsdiabetes.....	37
4	Diskussion.....	38
4.1	Screening-Methoden zum Gestationsdiabetes.....	38
4.2	Diagnostik des Gestationsdiabetes	41
4.3	Risikogruppen für einen Gestationsdiabetes	44
4.4	Laborverfahren zur Diagnostik des Gestationsdiabetes	45
4.5	Fruchtwasserinsulin zur Diagnostik des Gestationsdiabetes.....	47
4.6	Erkenntnisse aus der Anwendung des kontinuierlich messenden Glukosesensors in der Schwangerschaft.....	48
4.7	Alternative therapeutische Ansätze beim Gestationsdiabetes	51
5	Zusammenfassung	53
6	Terminologie	58
6.1	Gestationsdiabetes	58
6.2	Impaired Glucose Tolerance.....	58
6.3	Oraler Glukosetoleranztest (OGTT).....	58
6.4	Kontinuierliche Glukosemessung (CGMS®).....	58
7	Abkürzungsverzeichnis.....	60
8	Literaturverzeichnis	61
9	Eidesstattliche Versicherung	72
10	Danksagung.....	73

1 Einleitung

Als Gestationsdiabetes mellitus (GDM) bezeichnet man einen erstmalig während der Schwangerschaft diagnostizierten Diabetes. Mit einer Häufigkeit von 3 – 14% gehört der Gestationsdiabetes zu den häufigsten Erkrankungen in der Schwangerschaft (7) (56). Umso erstaunlicher ist es, dass bezüglich verschiedener Aspekte dieser Erkrankung weltweit Uneinigkeit und Unklarheiten herrschen. Bei einer Medline-Recherche zum Begriff „gestational diabetes“ finden sich 3.522 Literaturzitate (Stand: 18. Oktober 2003). Trotz der großen Anzahl an Studien gibt es viele Unstimmigkeiten. So existieren keine verlässlichen Studien bezüglich der Grenzwerte des oralen Glukosetoleranztests, mit denen die Diagnose gestellt wird (170) (33) (56) (186). Die Blutentnahmeorte (kapillär, venös) sowie die Blutfraktionen (Vollblut, Plasma) sind nicht einheitlich festgelegt, und auch bezüglich der Verfahren zur Bestimmung der Blutzuckerkonzentration gibt es unterschiedliche Empfehlungen (7) (56). Ein generelles Screening auf Gestationsdiabetes, wie es in den USA seit zwei Jahrzehnten etabliert ist, wurde bis heute nicht in die Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen. Stattdessen sehen die Mutterschaftsrichtlinien eine Untersuchung des Urin der Schwangeren vor, und dies bei jeder Vorsorgeuntersuchung (27). Der Nutzen dieser Urinuntersuchung ist bis heute nicht belegt und verursacht einen nicht unerheblichen organisatorischen Aufwand und dementsprechende Kosten. Aber auch nach Diagnosestellung gehen die Unklarheiten weiter. In Ermangelung von Untersuchungen zum Blutzuckertagesprofil gesunder Schwangerer gibt es keine Normwerte (14) (139) (138) (95). Die weltweit etablierten Grenzwerte beruhen primär auf Meinungsbildung als auf Reihenuntersuchungen. So hält sich die Frage, nach welchen Kriterien eine Insulintherapie einzuleiten ist, weiterhin standhaft. Verschiedene Arbeitsgruppen bevorzugen daher die Messung der Fruchtwasserinsulinkonzentration oder sonographischer, fetaler Parameter (u.a. abdominaler Umfang), gewissermaßen unter der Vorstellung, „näher am Geschehen zu sein“ (216) (124).

Zu den therapeutischen Strategien, bisher bestehend aus einer Ernährungsumstellung sowie ggf. einer Insulinbehandlung, kam im vergangenen Jahr eine Erweiterung hinzu durch Arbeitsgruppen, die die bisher als obsolet betrachteten oralen Antidiabetika, insbesondere Sulfonylharnstoffe, einsetzten. Zudem hat sich gezeigt, dass die Gabe oraler Antidiabetika – hier wurde das Biguanid Metformin untersucht – in der Fertilitätstherapie von Patientinnen mit Polyzystischem-Ovar-Syndrom (PCOS) gute Ergebnisse erbracht hat (76). Auch

Glibenclamid wurde hinsichtlich seiner Tauglichkeit in der Therapie des Gestationsdiabetes jüngst mit Insulin verglichen (139). So stellt sich also auch hier die Frage, inwieweit diese Therapeutika zukünftig eingesetzt werden können.

Im folgenden Abschnitt werden diese verschiedenen Aspekte im Einzelnen besprochen. Es werden Studien unserer Arbeitsgruppe zu der gesamten Thematik dargestellt und diskutiert.

1.1 Bedeutung des Kohlenhydratstoffwechsels in der Schwangerschaft

Zahlreiche Untersuchungen haben eine erhöhte Morbidität und Mortalität Schwangerer mit Gestationsdiabetes sowie Neugeborener von Müttern, die einen Gestationsdiabetes hatten, nachgewiesen. Die nachfolgenden Untersuchungen wurden aufgrund ihrer Aktualität bzw. des Studiendesigns aus einer Vielzahl an Studien ausgewählt.

Bezüglich einiger Parameter, z.B. der Rate an operativen Entbindungen sowie der kindlichen Verlegungsrate, ist immer daran zu denken, dass hier iatrogene Einflüsse eine Rolle spielen. Es wurden daher bevorzugt Studien ausgewählt, in denen dieser Einfluss gering zu sein schien.

1.1.1 Bedeutung des Kohlenhydratstoffwechsels für die Schwangere

Verschiedene Studien ergaben eine erhöhte Anfälligkeit Schwangerer mit einer gestörten Glukosetoleranz gegenüber Harnwegsinfekten, die vermutlich insbesondere auf eine erhöhte Rate an Glukosurien zurückzuführen ist. Ebenfalls ein erhöhtes Risiko findet man bei Gestationsdiabetikerinnen für schwangerschaftsinduzierte Hypertonie sowie eine Präeklampsie (200) (44) (78) (194).

Im Rahmen von Nachuntersuchungen an Frauen, bei denen in der Schwangerschaft ein Gestationsdiabetes diagnostiziert wurde, ergab sich ein erhöhtes Risiko, im späteren Leben an einem Typ-2-Diabetes mellitus zu erkranken. Je nach diagnostischen Kriterien des Gestationsdiabetes sowie des Typ-2-Diabetes mellitus geht man von einer kumulativen Inzidenz von 3% pro Jahr aus. Besondere Risikofaktoren hierfür sind – neben einer bereits prägraviden Disposition – ein erhöhter Body-Mass-Index und eine schlechte Stoffwechseleinstellung während der Schwangerschaft (64) (168) (46) (155) (82) (121) (92) (60) (124). Das Risiko für die Ausbildung eines postgraviden Diabetes lässt sich dabei durch eine Normalisierung des Körpergewichtes senken (23). Zudem besitzen die Patientinnen mit

Auftreten des Gestationsdiabetes eine Prädisposition für eine Adipositas, eine Hyperlipoproteinämie, die Entwicklung einer Atherosklerose und eines Hypertonus (98) (216).

Das häufiger auftretende Polyhydramnion, das vermutlich durch eine Glukosurie-bedingte Polyurie entsteht, ist wie die erhöhte Makrosomierate u.a. verantwortlich für die erhöhte Frühgeburtslichkeit (44) (78) (194). Nicht zuletzt finden sich bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes häufiger geburtsmechanische Komplikationen, wie z.B. eine erhöhte Sektiorate und häufigere vaginal-operative Entbindungen (44) (78) (194) (167).

1.1.2 Bedeutung des Kohlenhydratstoffwechsels für den Feten

Die negativen Auswirkungen der mütterlichen Hyperglykämie auf das Kind sind in der Literatur wiederholt beschrieben worden. Kinder von Gestationsdiabetikerinnen neigen demnach zur Makrosomie, zu postpartalen Hypoglykämien, Hypokalzämien, Hyperbilirubinämien, Atemstörungen (Blockade der Kortisolwirkung auf die Surfactant-Bildung), daraus resultierenden Polyglobulien, der bereits o.a. erhöhten Frühgeburtslichkeit und häufigeren Geburtskomplikationen (169) (204) (142) (94) (194) (167) (32).

Die fetale Hyperglykämie wirkt sich auf das Pankreas des Feten, als Produktionsort des Insulins, aus. Das ständige Glukoseüberangebot induziert eine B-Zell-Hyperplasie und – Hypertrophie (207). Das Pankreas wandelt sich peri- und intransular fibrotisch um. Zusätzlich zeigt es eine eosinophile Insulitis der großen Inselzellen und einen Pleomorphismus der B-Zell-Kerne (220) (103).

Der degenerative Schaden prädestiniert die Kinder, im späteren Leben einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln (195) (196) (52). Charakteristisches morphologisches Korrelat der diabetogenen Fetopathie ist demnach die B-Zell-Hyperplasie des fetalen Pankreas.

Viele der Mutter und Kind betreffenden Komplikationen lassen sich durch eine adäquate, rechtzeitig einsetzende Therapie deutlich senken (47) (94) (95) (167).

Im Gegensatz zu einer Schwangerschaft mit präexistentem Typ-1-Diabetes, bei dem die kindliche Fehlbildungsrate bei insuffizienter Stoffwechseleinstellung bis zu achtfach erhöht ist (182), scheint dies bezüglich des GDM nicht zuzutreffen, was darauf zurückzuführen ist,

dass die hyperglykämischen Phasen erst nach der 20. Schwangerschaftswoche und damit nach Abschluss der Embryogenese einsetzen (43).

Weiss betont jedoch, dass Makrosomie zu 95% auf genetischen, mütterlichen und umweltbedingten Einflüssen beruht, dagegen nur bei 5% der Kinder eine diabetische Störung in der Schwangerschaft festzustellen ist (218). Makrosomie tritt zwar häufiger in diabetischen Schwangerschaften auf, sie ist aber somit nicht spezifisch für eine diabetogene Fetopathie (21).

Während ihres Lebens haben Kinder von Gestationsdiabetikerinnen ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Adipositas und zur eigenen Erkrankung an einer Glukosetoleranzstörung sowie der Entwicklung eines Hypertonus (81) (180) (157) (43) (23) (208).

1.2 Pathophysiologie des Gestationsdiabetes

Offensichtlich stellt die Schwangerschaft eine erhöhte Belastung für den Stoffwechsel der Frau dar. Unter anderem betroffen ist dabei der Kohlenhydratstoffwechsel, der durch mehrere Faktoren negativ beeinflusst wird:

- Die maternale Insulinsekretion ist verzögert (132) (74).
- Es werden vermehrt antiinsulinäre Hormone (Progesteron, Estriol, Kortisol, Thyroxin, humanes Plazentalaktogen) ausgeschüttet (132) (217).
- Die Insulin- und Glukosekonzentrationen sind im Sinne einer peripheren Insulinresistenz erhöht (132) (217) (15) (36).
- Autoimmunologische Faktoren, wie z.B. HLA DR 3 und DR 4 (ebenfalls gehäuft beim Diabetes mellitus Typ I), scheinen ebenfalls eine Rolle zu spielen (74).
- Das Insulin-like-Growth Factor-binding-Protein-1 spielt möglicherweise ebenfalls eine Rolle in der Genese (11).

Diese Faktoren können zu einer diabetogenen Stoffwechsellage der Mutter führen, die charakteristischerweise zumeist nach der 20. Schwangerschaftswoche beginnt. Dies hängt mit dem exponentiellen Anstieg der antiinsulinären Hormone ab diesem Zeitpunkt zusammen.

1.3 Risikofaktoren für den Gestationsdiabetes

Bisher konnten die folgenden Risikofaktoren für die Entstehung eines GDM eruiert werden: Adipositas, Diabetiker in der Familie, eine Totgeburt oder habituelle Aborte in der Vorgeschichte, übermäßige Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, höheres Alter der Patientin und eine Glukosurie insbesondere in der Frühschwangerschaft (48) (135) (67) (100). Mit einem Wiederauftreten in einer folgenden Schwangerschaft muss in 30-50% gerechnet werden (162).

Es existieren offensichtlich ethnische Unterschiede in der Inzidenz. So erkrankten Asiatinnen häufiger als Südamerikanerinnen, schwarze und weiße Frauen. Das niedrigste Erkrankungsrisiko scheint in der weißen Bevölkerung zu liegen. Türkische Frauen haben ebenfalls häufiger einen Gestationsdiabetes, was aber auf den in dieser Bevölkerungsgruppe erhöhten Body-Mass-Index zurückzuführen ist (80) (59) (26).

1.4 Diagnostik des Gestationsdiabetes

1.4.1 Oraler Glukosetoleranztest

Der Gestationsdiabetes wird – und hier herrscht Einigkeit – über die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests diagnostiziert. Im Allgemeinen gilt die Diagnose als gesichert, wenn mindestens zwei der drei Messwerte (nüchtern, eine Stunde, zwei Stunden postprandial) den Grenzwert überschreiten. Die einzusetzenden Grenzwerte des oralen Glukosetoleranztests (OGTT) allerdings sind seit nun mehreren Jahrzehnten Gegenstand emsiger Diskussionen. Verschiedene Messmethoden (Somogyi-Nelson, Hexokinase, Glukoseoxidase), Messorte (kapillär, venös), Blutfraktionen (Vollblut, Plasma) und die Menge der zu verabreichenden Glukose (75 g, 100 g) erschweren den Vergleich verschiedener Studien sowie des mütterlichen und fetalen Outcomes (33, 170) (57) (56) (214). Dennoch sind die meisten Untersuchungen zu dem Ergebnis gekommen, dass es sich bei dieser häufigen Erkrankung um ein Kontinuum handelt und bei ansteigenden Werten auch häufiger Komplikationen auftreten (26) (24) (202) (138).

In diesem Zusammenhang viel zitiert sind die Grenzwerte von O'Sullivan von 1963. In dieser prospektiven Untersuchung wurde bei 752 Schwangeren ein OGTT mit 100 g Glukose durchgeführt. Die Blutzuckerbestimmung erfolgte mit der Somogyi-Nelson-Methode aus

Vollblut. Neben der Bestimmung des Nüchternwertes erfolgte nach ein, zwei und drei Stunden eine Blutentnahme. Aus diesen Werten wurde jeweils die erste, zweite und dritte Standardabweichung errechnet. Die Werte der zweiten Standardabweichung (90/165/143/127 mg/dl) wurden gerundet (90/165/145/125 mg/dl) und als Grenzwerte definiert. Anhand dieser Grenzwerte erfolgte die Aufarbeitung der Werte von 1.013 Schwangeren einer vor sieben bis acht Jahren entbundenen Kohorte, die einem Follow-up unterzogen wurden. Hierbei zeigte sich eine Inzidenz des postpartalen Diabetes von 17% in der Gruppe der ersten Standardabweichung, 29% in der Gruppe der zweiten Standardabweichung und 60% in der Gruppe der dritten Standardabweichung. Die Autoren schlussfolgerten, dass wegen der hohen Rate an Diabetikerinnen die Werte der zweiten Standardabweichung als Grenzwerte herangezogen werden müssen (170). Knapp zwanzig Jahre später, 1982, erfolgte eine kritische Analyse der Daten durch Carpenter und Coustan (33). Anhand eigener Untersuchungen und einer sorgfältigen Literaturrecherche errechneten sie aus den O'Sullivan-Kriterien neue Grenzwerte mit 95/180/155 mg/dl. Diese Grenzwerte wurden von der Deutschen Diabetes Gesellschaft 2001 (weitestgehend) übernommen und damit die im Jahre 1992 empfohlenen Grenzwerte von 90/190/160 mg/dl deutlich gesenkt. Aufgrund der in Deutschland üblichen kapillären Blutentnahme erfolgte eine Adaptation des Nüchternwertes von 95 mg/dl auf 90 mg/dl (56). Die von der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) ursprünglich, d.h. 1992, empfohlenen, sehr hohen Grenzwerte führten im Übrigen dazu, dass viele Kliniken, zu denen auch wir gehörten, zunächst an den O'Sullivan-Kriterien festhielten, obwohl die zugrunde liegende Messmethodik sich gewandelt hatte.

Das Manko dieser und der vorher verwendeten Grenzwerte bleibt die Tatsache, dass sie einzig und allein auf Untersuchungen zum mütterlichen Outcome beruhen. Lediglich Weiss strebte eine Bewertung des fetalen Outcomes an und befürwortet seit vielen Jahren die Bestimmung der Fruchtwasserinsulinkonzentration als prognostischem Parameter, gewissermaßen als „Spiegel“ des fetalen Zustandes (s.u.).

Einen Ausweg bietet daher die HAPO-Studie (**H**yperglycemia and **A**dverse **P**regnancy **O**utcome) bei der bei 25.000 Schwangeren ein verblindeter OGTT zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche durchgeführt wird. Eine Entblindung erfolgt nur, wenn die Werte des OGTT nüchtern 105 mg/dl und zwei Stunden postprandial 200 mg/dl überschreiten. Der viel beschriebene iatrogene Einfluss (z.B. Diabetes = Sectio caesarea) wird hierdurch verhindert (194) (84). Als Outcome-Parameter werden die Sektiorate, die Makrosomie, der fetale

Hyperinsulinismus sowie die Hypoglykämierate erhoben (84). Auch ein Follow-up der Kinder erscheint denkbar. Mit den Ergebnissen dieser Studie ist allerdings frühestens Ende 2004 zu rechnen. Bis dahin sollten die in Anlehnung an die amerikanischen Empfehlungen von der DDG empfohlenen Grenzwerte verwendet werden, es sei denn, dass dies im Rahmen einer laufenden Studie nicht möglich ist.

In der *Summary of Recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus* von 1998 wird empfohlen, den oralen Glukosetoleranztest am Morgen nach einer Fastenperiode von mindestens acht Stunden bis maximal vierzehn Stunden durchzuführen. Die Tage zuvor soll eine uneingeschränkte, kohlenhydratreiche Nahrungszufuhr (≥ 150 g Kohlenhydrate pro Tag) aufgenommen werden (156). Die noch heute gültige Empfehlung einer kohlenhydratreichen Ernährung vor dem Test geht zurück auf die Ergebnisse einer bereits 1940 von Conn et al. durchgeführten Studie (41). Conn et al. untersuchten die Glukosetoleranz an neun Personen (davon waren drei mangelernährt), die er wiederholt einem oGTT unterzog. Der Kohlenhydratanteil in der Ernährung an den Tagen vor der Testung variierte zwischen 5% und 41%. Drei seiner Probanden zeigten nach stark eingeschränkter Kohlenhydratzufuhr falsch positive Testergebnisse. Das Ergebnis normalisierte sich, nachdem die Patienten wiederum auf eine kohlenhydratreiche Diät gesetzt worden waren. Auf dieser Grundlage empfahl Conn eine drei Tage dauernde Diät mit 3000 kcal und 300 g Kohlenhydraten pro Tag zur routinemäßigen Vorbereitung auf den oralen Glukosetoleranztest. In einer weiteren Studie konnten Wilkerson et al. zeigen, dass auch eine nur 50 g Kohlenhydrate pro Tag enthaltende Diät die Glukosetoleranz beeinträchtigt (222). Hierauf wurden die Empfehlungen 1969 von dem *Committee on Statistics of the American Diabetes Association* geändert, und es wurde eine Ernährung mit mindestens 150 g Kohlenhydraten an den drei dem Test vorausgehenden Tagen empfohlen (40). Die *National Diabetes Data Group*, die *WHO* sowie die *Workshop-Conference* haben diese Empfehlungen übernommen (166) (219) (225).

Seitdem wurde der Einfluss der Ernährung auf die Glukosetoleranz an nicht schwangeren Erwachsenen in einer Reihe von Studien (120) (209) (199) untersucht. Allerdings sind diese Studien nicht auf Schwangere übertragbar, die – insbesondere im Nüchternzustand – einen völlig anderen Stoffwechsel haben (22) (17).

Der Einfluss der vorangehenden Ernährung auf den OGTT wurde bisher nur in drei Studien untersucht.

Harlass et al. untersuchten 37 Patientinnen. 51% der Probandinnen wurden instruiert, an den drei dem Test unmittelbar vorausgehenden Tagen jeweils mehr als 150 g Kohlenhydrate pro Tag mit der Nahrung zu sich zu nehmen, 49% ernährten sich an diesen Tagen ihrer normalen Diät entsprechend. Im Crossover-Design wurde ein zweiter oGTT mit der jeweils anderen Variante vorbereitet (88).

Crowes Studie war recht ähnlich angelegt. 20 Schwangere unterzogen sich dem ersten oGTT ohne Diätsempfehlungen. Dann wurde den Probandinnen ein Essenspaket mit einem Drei-Tage-Vorrat an Saft, Süßigkeiten und Backwaren mitgegeben, welches eine Kohlenhydratration von 150 g/Tag enthielt und zusätzlich zur normalen Ernährung verzehrt werden sollte (50).

Entrekin unterteilte 354 Schwangere in drei Gruppen. Die Probandinnen konnten zwischen drei verschiedenen Varianten zur diätetischen Vorbereitung des oGTT wählen. So entschieden sich 108 dafür, sich über drei Tage mit mindestens 150 g Kohlenhydratanteil an der Nahrung zu ernähren, 105 dafür, sechs Schokoriegel pro Tag zu sich zu nehmen, und 141 dafür, ihre gewohnte Ernährung fortzuführen (69).

Alle drei Studien zeigten, dass eine Diätanweisung zur kohlenhydratreichen Ernährung vor dem oGTT nicht notwendig sei. Leider wurde die tatsächlich aufgenommene Ernährung in keiner Studie dokumentiert bzw. erhoben, sodass diese Frage nach dem Sinn einer prädiagnostischen Diätanweisung nicht geklärt ist.

1.4.2 Fruchtwasserinsulin

Das Hormon Insulin wird ab der ca. 5.-8. Schwangerschaftswoche im fetalen Pankreas gebildet. Erst in den nachfolgenden Wochen gelangt dieses Insulin in den endokrinen Teil der Drüse und ist dann ab der 13. Schwangerschaftswoche im fetalen Urin und damit im Fruchtwasser nachweisbar (220). Die Fähigkeit der fetalen Niere, das Insulin rückzuabsorbieren, entwickelt sich erst im Schwangerschaftsverlauf, sodass es physiologischerweise in der zweiten Schwangerschaftshälfte wieder abfällt, vorausgesetzt, die Schwangere hat normale Blutzuckerwerte (30) (49) (224). Da Insulin nicht plazentagängig ist, handelt es sich bei dem durch Amniozentese gewonnenen Insulin ausschließlich um das Insulin des Kindes.

Mit steigenden Insulinwerten nehmen die Mortalität und perinatale Morbidität des Kindes zu. Susa demonstriert die Folgen des Hyperinsulinismus am Tiermodell. Stark erhöhte Werte führen früh zu einem Spontanabort beim Tier und auch beim Menschen (201) (159) (122). Ein länger bestehender Hyperinsulinismus beim Tier induziert eine vermehrte Speicherung von Glykogen in der Leber sowie eine Stimulation der Fett- und Eiweißsynthese. Bei der Geburt fällt ein makrosomer Körperbau auf (201).

Beim Menschen wird ebenfalls eine Korrelation zwischen fetalem Hyperinsulinismus und Makrosomie bei der Geburt des Kindes beobachtet. Folgen sind eine erhöhte Sektiorate und Geburtstraumata, wie z.B. die Schulterdystokie (16) (211) (153) (177). Die Makrosomie kann mit Organvergrößerungen von Herz und Leber einhergehen. Ogata zeigt eine positive Korrelation zwischen erhöhtem Abdomenumfang und Hyperinsulinismus des Feten in der späten Schwangerschaft und Makrosomie bei der Geburt. Die Werte des biparietalen Durchmessers beim Feten lagen im Normbereich (172). Das unterstützt die These, dass das erhöhte Geburtsgewicht sich hauptsächlich aus der Zunahme des subkutanen Fettgewebes und der Lebergröße erschließt (201). Nach Kainer et al. lassen sich allerdings durch Messungen von Abdomenumfang und Abdomendurchmesser in der späten Schwangerschaft kaum prädiktive Aussagen über einen bestehenden fetalen Hyperinsulinismus treffen. Ein sicherer Zusammenhang besteht nur bei sehr hohen (hoch pathologischen) Insulinkonzentrationen und dem sonographisch ermittelten Wachstum (118) (104).

Bei einer großen Zahl von Amniozentesen korrelierten Weiss et al. den Einstundenblutzuckerwert nach Belastung mit 75 g Glukose mit der Rate an Hyperinsulinämien. Hierbei zeigte sich, dass die Hyperinsulinämierate bei einem Einstundenwert von 160-179 mg/dl bei 19% lag. Weiss schlussfolgerte, dass hierdurch die Verwendung des Grenzwertes von 160 mg/dl nach einer Stunde gerechtfertigt und auch ausreichend ist (213). Diese Studie als auch eine internationale Publikation, in der behauptet wurde, dass sich dieser Grenzwert im deutschsprachigen Europa etabliert, führte dazu, dass in einigen deutschen Studien die 160 mg/dl ausschließlich verwendet wird (214) (126). Allerdings zeigt sich bei näherer Betrachtung der sog. Hyperinsulinämie ein Problem: Eine Korrelation zwischen der (empirisch erhobenen) Fruchtwasserinsulinkonzentration (FWI) und dem fetalen Outcome ist zwar vorhanden, ein eindeutiger Cut-off-Wert aber nicht hinreichend bestimmbar. So veröffentlichte Weiss in der oben zitierten, erst kürzlich erschienenen Monographie, dass beim Vergleich von Schwangeren mit normalem und erhöhtem FWI

(erhöht = 10 μ U/ml) die Rate einer Hypoglykämie von 1% auf 79%, einer Atemstörung von 0% auf 50% und einer Makrosomie von 9% auf 57% ansteigt (212). Umgerechnet auf die o.g. Blutzuckergruppen bedeutet dies, dass in diesen beiden Gruppen, d.h. mit einem Einstundenwert zwischen 160 und 179 mg/dl, nur 15% mit einer neonatalen Hypoglykämie, 9,5% mit einer fetalen Atemstörung und 10,8% mit einer Makrosomie zu rechnen haben. In der Gruppe zwischen 160 und 169 mg/dl sind es entsprechend der 8%igen Hyperinsulinämierate noch weniger. Ob daher diese Zahlen einen Grenzwert von 160 mg/dl rechtfertigen, erscheint fragwürdig, zumal sich aus praktischen Erwägungen die Amniozentese zur FWI-Bestimmung bei ca. 40.000 Schwangeren jährlich nicht umsetzen lassen wird und auch seitens der Patientinnen nicht akzeptiert ist.

1.4.3 Blutzuckertagesprofil

Während die Durchführung eines Blutzuckertagesprofils zur Therapiekontrolle des Gestationsdiabetes anerkannt und allgemein etabliert ist, basieren die Grenzwerte, aufgrund derer die Entscheidung zur Notwendigkeit einer Therapie gefällt wird, auf sehr wenigen Literaturangaben. Es werden zumeist Grenzwerte von nüchtern 90 mg/dl und eine Stunde nach Beginn der Nahrungsaufnahme 140 mg/dl bzw. zwei Stunden nach Beginn von 120 mg/dl empfohlen. Der Zweistundenwert birgt allerdings den Nachteil, dass er die den Patientinnen empfohlene Zwischenmahlzeit hinausschiebt, die ja vor Ablauf dieser Zeit nicht eingenommen werden kann. Jüngst konnte eine Studie an 58 gesunden Schwangeren zeigen, dass der fetale Bauchumfang besser mit dem Einstunden- als mit dem Zweistundenwert korreliert (174). Eigene Untersuchungen mit dem kontinuierlichen Glukosesensor der Firma MinimedMedtronic konnten zeigen, dass das Zeitintervall bis zum Blutzuckermaximum bei ca. 70-80 Minuten liegt und somit deutlich unter 120 Minuten (Publikation in Vorbereitung). Insofern scheint der Ein- oder Eineinhalbstundenwert nicht nur praktikabler, sondern man misst auch die höhere Blutzuckerkonzentration mit einem vermutlich höheren prädiktiven Wert.

1.5 Screening auf Gestationsdiabetes

1.5.1 Glukosurie

Als Schwangerenglukosurie bezeichnet man eine temporäre, physiologische Glukoseausscheidung, der eine diabetische Stoffwechsellage im Allgemeinen nicht zugrunde liegt. Durch eine Herabsetzung der so genannten Nierenschwelle für Glukose wird bei

gesunden Schwangeren bereits bei Blutglukosekonzentrationen von unter 180 mg/dl Zucker in den Urin ausgeschieden (18) (90) (61). Die Glukosereabsorption hängt mit der des Natriums zusammen. Wenn die Natriumreabsorption zunimmt, dann steigt auch die der Glukose; wird die Natriumreabsorption verringert, verringert sich auch die der Glukose. Die Glukosereabsorption ist, wie die des Natriums auch, an die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) gebunden; sie steigt, wenn die GFR steigt, und fällt, wenn die GFR fällt (glomeruläre-tubuläre Balance) (133). In der Schwangerschaft ist die GFR erhöht (77) (61), ebenso steigt normalerweise die Anzahl der Carrier für Glukose in der Niere, sodass bei einer gesunden Gravida die glomeruläre-tubuläre Balance und die Nierenschwelle für Glukose unbeeinflusst bleiben (61, 133). Ist diese Balance so gestört, dass die filtrierte Glukose nicht mehr ausreichend in den proximalen Tubuli reabsorbiert werden kann, tritt eine Glukosurie bereits bei normalen Blutzuckerwerten auf (192). Eine transitorische Glukosurie in der Schwangerschaft ist eine Folge dieser erniedrigten Nierenschwelle für Glukose (5) (75) (77) (61).

Bei Schwangeren tritt aufgrund dieser physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft häufiger eine Glukosurie auf als bei nicht schwangeren Frauen. Verantwortlich ist die herabgesetzte Kapazität der Niere, Glukose im distalen Tubulus rückzuressorbieren (197) (143) (151) (51) (54). Folgende Faktoren werden hierfür verantwortlich gemacht:

- Reduktion der Anzahl der Glukose-Carrier in der Niere, wie sie auch bei der familiären renalen Glukosurie vom Typ A vorliegt, die eine ähnliche Kinetik aufweist (61).
- Verminderung der tubulären Rückresorptionskapazität durch einen offenbar veränderten Hormonhaushalt (192). Hierfür wird als Hormon insbesondere das Kortisol verantwortlich gemacht (77).

Zusätzlich zu den schwangerschaftsspezifischen Veränderungen spielen offensichtlich auch tubuläre Schäden von Niereninfektionen in der Kindheit oder der Adoleszenz, wie durch asymptomatische Niereninfektionen bei kleinen Mädchen, eine Rolle (53) (54).

Die Glukoseverluste können das Zehnfache oder mehr im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen betragen. Die Menge variiert stark von Tag zu Tag und während des Tages, ohne Bezug zu den Mahlzeiten (143). Im Tagesrhythmus folgt auf eine hyperglykurische Exkretionsphase eine hypoglykurische. Dieser Wechsel der Ausscheidung steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Tag-Nacht-Rhythmus der Kortikosteroidausschüttung und der entsprechend variierenden Insulinaktivität (73).

Das glomeruläre-tubuläre Ungleichgewicht kann auch durch einen raschen Anstieg des effektiv zirkulierenden Volumens verursacht werden. Hierbei steigt die GFR rasch an, und die Reabsorption von Glukose im proximalen Tubulus wird unterdrückt (133) (61). Bei Frauen mit einer Schwangerenglukosurie ist die maximale Rate der Glukosereabsorption gegenüber Schwangeren ohne Glukosurie oder einer nicht schwangeren Kontrollgruppe signifikant vermindert. Eine Erklärung für diese Beobachtung ist, dass das effektiv zirkulierende Volumen vergrößert ist und dadurch die proximale Reabsorption unterdrückt ist (133).

Es wird ein Grenzwert von 30 mg/dl Glukose im Urin für die physiologische Glukosurie oder Basisglukosurie angenommen. Liegt die Glukoseausscheidung oberhalb dieses Grenzwertes, so ist die Ätiologie dieser pathologischen Glukosurie in der Schwangerschaft abzuklären. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass dieser Grenzwert von Schwangeren ab etwa der 25. Schwangerschaftswoche überschritten wird. Daher weist eine Glukosurie vor der 25. Schwangerschaftswoche häufiger auf einen Gestationsdiabetes hin (192).

Seit Jahren ist der Urin-Stix das einzige Screening-Verfahren auf Gestationsdiabetes, das Eingang in die Mutterschaftsrichtlinien gefunden hat. Zur Bestimmung der Glukosurie werden im Allgemeinen semiquantitative, enzymatische Teststreifen verwendet, wobei seitens der Richtlinie weder Verfahren noch Grenzwerte definiert sind. Erstaunlicherweise sind die vom Hersteller angegebenen Nachweisgrenzen der verschiedenen Teststreifen ausgesprochen unterschiedlich und schwanken zwischen 23 mg/dl und 130 mg/dl (Tab. 1.1). Die Wahl des Teststreifens scheint also eine entscheidende Rolle zu spielen.

Tabelle 1.1. Nachweisgrenzen* der Uringlukose verschiedener Teststreifen ((72) (161)).

Teststreifen	Nachweisgrenze* der Uringlukose	Firma / Anmerkung
Diastix®	23 mg/dl	derzeit Markenname von Bayer Vital GmbH
Glucotest®	58 mg/dl	derzeit Markenname von Roche GmbH
Clinistix®	78 mg/dl	derzeit Markenname von Bayer Vital GmbH
Tes-Tape®	126 mg/dl	Lilly Corporation / erhältlich in Dänemark, Norwegen, Polen, Kanada, Mexiko
Clinitest®	130 mg/dl	Bayer / qualitativer Test in Form einer Testtablette, derzeit nur in Österreich erhältlich
Uristix®	keine Reaktion	Ames Chemical Co / cave: derzeit Markenname von Bayer Diagnostics GmbH

*obere Grenze des Normalbereichs (Mittelwert + Standardabweichung) der mit der Hexokinasemethode quantifizierten und mit semiquantitativen Untersuchungsverfahren als negativ befundenen Urinproben

Zu der Ungenauigkeit der Messstreifen addiert sich noch der Ablesefehler, der allerdings auch nur ein Maximum von 65% erreichen kann (173) (161).

Ascorbinsäure (176) (190) (161), Bilirubin (161) und hohe Konzentrationen von Ketosäuren (90) im Urin können bei den Teststreifen zu falsch negativen Ergebnissen führen. Bereits 50 mg Ascorbinsäure, enthalten in zum Beispiel einer Kiwi oder zwei Orangen, können den Nachweis von 250 mg Glukose völlig inhibieren. Nach der letzten Vitamin-C-Gabe muss daher mindestens 10 Stunden abgewartet werden, ehe der Urin zu beurteilen ist (176) (190).

1.5.2 50-g-Glukose-Screeningtest

Auf der „Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus“ gelangte man 1984 zu der Empfehlung, jede Schwangere zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche einem Screening zu unterziehen. Hierfür wurde der 50-g-Glukose-Test vorgeschlagen. Bei diesem Testverfahren wird eine Stunde nach oraler Gabe von 50 g Oligosaccharid die Glukosekonzentration im venösen Blut bestimmt. Ist die Konzentration 140 mg/dl soll, so die Empfehlungen der Workshop-Conference, ein Glukosebelastungstest durchgeführt werden (225). Nach den Empfehlungen soll es dabei gleichgültig sein, wann und was die Schwangere zuletzt gegessen hat und zu welcher Tageszeit der Test durchgeführt wird.

Aber das Verfahren blieb in seiner Methodik nicht unumstritten: Allgemeine Zweifel an den Glukosebelastungstests hegten bereits Acland und McDonald Anfang der 1960er-Jahre. Sie führten die zweifelhafte Reproduzierbarkeit auf die komplizierten physiologischen Zusammenhänge des Organismus zurück (2) (152).

Die Reliabilität des Screeningtests untersuchte Sacks 1989. Er schlussfolgerte, dass der 50-g-Screeningtest mittelmäßig reproduzierbar ist und ein einzelnes negatives Ergebnis – insbesondere beim Vorliegen von Risikofaktoren – zurückhaltend bewertet werden sollte (185). Ähnliche Ergebnisse und Schlussfolgerungen zog Catalano (36). Beachtenswert ist die Tatsache, dass die Reproduzierbarkeit des Tests an zwei verschiedenen Tagen unterhalb der 24. Schwangerschaftswoche (SSW) bei etwa 50% liegt (112) (12) (210) (70). Zu einem

späteren Zeitpunkt, zwischen 24. und 28. SSW, wird die Reproduzierbarkeit – im Vergleich dazu – mit 83% angegeben (70).

Schließlich verglich van Turnhout 1994 das Ergebnis des 50-g-Screenings mit einem Blutzuckertagesprofil. Die Blutentnahmen erfolgten durch die Patientinnen eines Risikokollektivs zu Hause nach den Hauptmahlzeiten. Bei einem Cut-off-Wert von 140 mg/dl und einem postprandialen Blutzuckerwert von maximal 126 mg/dl bescheinigte er dem Screeningtest eine Sensitivität von 27% und folgte, dass seine Durchführung nicht sinnvoll sei (205). Vergleicht man allerdings das Blutzuckertagesprofil mit dem oralen Glukosetoleranztest, über den die Diagnosestellung erfolgt, zeigt sich auch dessen Aussagekraft eingeschränkt, 28% der Screening-Ergebnisse sind falsch positiv (10).

In Deutschland wird einzig und allein ein Glukosurie-Screening als Screening-Methode im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien empfohlen. Die unzureichende Sensitivität hinsichtlich der Detektion eines Gestationsdiabetes konnte in einigen internationalen und auch einer eigenen Studie nachgewiesen werden (97) (25).

Die aktualisierten Empfehlungen versuchen, durch eine Stratifizierung nur Risikogruppen einem Screening zu unterziehen (156).

1.5.3 Risikogruppen-Screening

Anhand epidemiologischer Daten konnten die nachfolgenden Risikofaktoren ermittelt werden, die die Entstehung eines Gestationsdiabetes begünstigen oder mit diesem einhergehen.

Anamnestisch zu erhebende Risikofaktoren:

- Alter (79) (85) (68) (175), insbesondere ein Alter ≥ 30 Jahre (193) (181)
- Adipositas ($> 20\%$ nach Körpergewicht-Höhen-Index nach Broca) zu Beginn der Schwangerschaft (161) (147) (193) (131) (181)
- Gewichtszunahme von ≥ 18 kg während der Schwangerschaft (3)
- positive Familienanamnese eines Diabetes mellitus bei Verwandten bis zu 2. Grades (147) (193) (131)
- zunehmende Parität (175)
- Glukosurie (223) (147) (193) (131) (3), insbesondere in der ersten Schwangerschaftshälfte (71) (181)
- Kinder mit einem Geburtsgewicht > 4000 g (9) (62) (71) (107) (131) (181)
- Frühgeborene (131)
- geburtshilfliche Komplikationen (9)
- Fehlgeburtlichkeit (107) (181)

- habituelle Aborte (71) (181)
- intrauteriner Fruchttod (71) (181)
- Z.n. Gestationsdiabetes (147)

Befundrisiken:

- exzessives fetales Wachstum (131)
- Polyhydramnion (71) (181)
- kongenitale fetale Fehlbildungen (71)
- Proteinurie (181)
- Rauchen (3)
- arterielle Hypertonie (181)

Einige Autoren empfehlen, lediglich Patientinnen mit Risikofaktoren einem Screening oder Belastungstest zu unterziehen, um Schwangeren mit einem geringen Risiko die Testprozedur zu ersparen (186). Zur Einschränkung des Patientinnenkollektivs wurde beispielsweise versucht, selektiv nur Frauen ≥ 25 Jahre zu screenen (171). Eine solche Auswahl erschien jedoch aufgrund der Ergebnisse, dass 29% der Gestationsdiabetikerinnen unter 25 Jahre alt sind, eher als ungeeignet (161). Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass durch eine Selektion aufgrund von Risikofaktoren bis zu 43% der Patientinnen unerkannt bleiben (171) (141) (149) (48) (211). Mamsen stellte sogar fest, dass selbst bei Vorliegen von Risikofaktoren bei Gestationsdiabetikerinnen von diesen nur 50% erkannt werden, da bei der Anamnese nicht danach gefragt wird (147).

1.5.4 Weitere Screening-Verfahren

Die Bestimmung des Nüchternblutzuckers wird immer noch kontrovers diskutiert. Der Nachteil einer einmaligen Bestimmung liegt sicherlich in situationsabhängigen Schwankungen, für mehrere Messungen müsste die Schwangere mehrfach nüchtern zur Blutabnahme erscheinen. Als weitere Methode wird die zufällige Blutglukosebestimmung von einigen Autoren favorisiert. Aber auch hier gibt es offene Fragen. Beispielsweise ist die Bestimmung des Grenzwertes schwierig, da die Glukosekonzentration von der zuvor aufgenommenen Nahrung abhängt (117) (134) (187) (99) (191). Die gleiche Kritik gilt für ein grundsätzlich postprandiales Screening (164).

Roberts wies an 507 Schwangeren nach, dass Fruktosamine eine Sensitivität von 50% in der Diagnostik eines Gestationsdiabetes in der 36. SSW haben. Er empfahl deshalb, von dieser Bestimmung Abstand zu nehmen (184). Bessere Werte erhielt Hughes mit bei der Beurteilung

des vom Eiweiß gereinigten Fruktosamins mit einer Sensitivität von 79,4% und einer Spezifität von 77,3% (102) (4).

Ungeeignet scheinen das glykosylierte Hämoglobin wie auch das glykosylierte Plasmaprotein zu sein (45). Bezüglich der Triglyzeride müssen weitere Studien abgewartet werden (129).

Kombinationsmessungen von glykosyliertem Plasmaprotein und Nüchternblutzucker, wie sie von Schrader vorgeschlagen werden, haben zwar hinsichtlich der Makrosomie prognostische Bedeutung. Bezüglich der Detektion des Gestationsdiabetes sind weitere prospektive Studien notwendig, in denen die Ergebnisse mit dem 50-g-Test verglichen werden (191).

1.5.5 Laborverfahren zum Screening und zur Diagnostik des Gestationsdiabetes

Die Glukose ist der wahrscheinlich am häufigsten gemessene Blutbestandteil und hat einen eigenen Platz in der Geschichte der klinischen Chemie (148). Für die Blutzuckerbestimmung gibt es verschiedene Methoden, die sich historisch entwickelt haben. Schon vor 1920 gab es erste Versuche, den Blutzuckergehalt zu messen, aber erst 1948 wurde erstmalig die Glukoseoxidasemethode veröffentlicht. Zehn Jahre später wurde von Middleton und Griffiths eine Kombinationsmethode aus den Enzymen Glukoseoxidase und Peroxidase, verbunden mit Ortho-Tolidin als sauerstoffbindendem Farbstoff, entwickelt. Nach 1959 wurde diese Methode weiter verfeinert, es wurde eine Automatisierung möglich, und es wurden, wegen der Kanzerogenität von Ortho-Tolidin, andere Farbstoffe eingesetzt. Danach wurden die Glukosedehydrogenasemethode, die z.B. von der Firma HemoCue® eingesetzt wird, sowie die Hexokinase/Glukose-6-phosphatdehydrogenasemethode entwickelt. Die Hexokinase-methode wurde wegen der hohen Spezifität als Methode der Wahl und als Referenzmethode etabliert.

Die Blutzuckermessung mithilfe von Teststreifen begann etwa 1964, zunächst für semiquantitative Messungen. Die ersten Geräte zur reflektometrischen Auswertung der Streifen kamen vor ca. 30 Jahren auf den Markt. Seitdem sind die Geräte zunehmend kleiner und in der Handhabung verbessert worden, sodass auch die Blutzuckermessung durch die Patienten selbst ermöglicht wurde (31) (148). Zu den photometrischen Methoden kamen dann vor ca. 20 Jahren elektrochemische Methoden hinzu. Die Biosensortechnologie der Firma MediSense® wurde 1987 erstmalig auf den Markt gebracht. Hierbei wurde die hohe Nachweisempfindlichkeit der Glukoseoxidasemethode mit den Möglichkeiten der modernen Mikroelektronik – Messung der bei der Oxidation entstehenden Elektronen – verknüpft. Die

Vorteile liegen in der Miniaturisierbarkeit der Messsysteme, sehr geringen Messvolumina und kurzen Messzeiten. Auch die photometrische Messung wurde weiterentwickelt; so wurde z.B. von der Firma Lifescan die One-Touch-Technologie mit bichromatischer Reflexionsphotometrie entwickelt (148). Weltweit sind im Jahre 1992 schätzungsweise zwei Millionen Geräte und 600-800 Millionen Teststreifen zur Blutzuckerbestimmung verkauft worden (189).

Man kann heute die Blutzuckermessung in die zwei Verfahren, „nasschemisch“ und „trockenchemisch“ unterteilen. Im Krankenhauslabor wird zumeist eine nasschemische Methode bevorzugt – es lässt sich aber ein Trend zum „Point-of-Care-Testing“ (POCT) mit Blutzuckermessgeräten, die nach dem „trockenchemischen“ Prinzip arbeiten, feststellen. Die Vorteile des POCT liegen in der schnelleren Befunderstellung und damit der schnelleren therapeutischen/diagnostischen Umsetzung, d.h. Verkürzung der „Turnaroundtime“ (TAT). Auch präanalytische Fehler (z.B. Vertauschung von Proben) werden vermindert (93) (189).

Seitens der Fachgesellschaften sind lediglich die „nasschemischen“ Untersuchungen zur Durchführung des Screenings sowie des oralen Glukosetoleranztests zugelassen (7) (56). In Deutschland ist zudem das Gerät HemoCue® der Fa. Mallinckrodt als „Labormethode“ zugelassen und für diagnostische Zwecke empfohlen (58).

Angesichts der rasanten Entwicklung und der verbesserten Qualität der tragbaren Handmessgeräte der neueren Generationen scheint es daher sinnvoll zu sein, regelmäßig die Geräte hinsichtlich ihrer Eignung als Screening-Methode zu überprüfen.

1.6 Therapeutische Ansätze beim Gestationsdiabetes

1.6.1 Ernährungstherapie

Energiezufuhr

Es gibt bisher keinen Konsens über die optimale Energiezufuhr, weder für die gesunde Schwangere, noch für die Gestationsdiabetikerin (106) (119) (96) (115) (116). Frühere Empfehlungen der American Diabetes Association mit 35 kcal/kg des aktuellen (= schwangeren) Gewichts mit einem 50- bis 60%igen Kohlenhydratanteil waren nicht schwangerschaftsspezifisch. Diese Empfehlungen basierten auf theoretischen Berechnungen eines angeblich ständig steigenden basalen Energiebedarfs (BMR, „basal metabolic rate“) (105). Dieser angebliche Bedarf ist inzwischen stark nach unten korrigiert worden (63). Diese

Energiezufuhr erforderte in einzelnen Studien bei der Hälfte der Patientinnen eine Insulintherapie (115) (163).

Im Falle einer unkomplizierten Schwangerschaft scheint eine große Streubreite der mütterlichen Gewichtszunahme ohne Einfluss auf das Wohl des Kindes zu sein (1). Indes haben mehrere Studien eine positive Korrelation zwischen mütterlicher Gewichtszunahme und Geburtsgewicht beobachtet, die für Unter- bzw. Normalgewichte ausgeprägter ist als für Übergewichte (1) (35). Die optimale Gewichtszunahme der Schwangeren steht demnach etwa in inversem Verhältnis zum prägravidem Körpergewicht. Nach den Empfehlungen der ADA sollen Übergewichtige mit einem BMI $> 29 \text{ kg/m}^2$ circa 7 kg, Untergewichtige mit einem BMI $< 19,8 \text{ kg/m}^2$ circa 13-18 kg an Gewicht gewinnen im Verlauf der Schwangerschaft (165) (154). Hierfür empfiehlt die ADA eine aus dem prägravidem Körpergewicht errechnete Energiezufuhr von 30 kcal/kg Körpergewicht bei Normalgewichtigen und von 24 kcal/kgKG bei Übergewichtigen ($> 120\%$ des Normalgewichts)¹. Die Empfehlungen der DDG lehnen sich an die der ADA an. Eine gezielte Gewichtsabnahme ist zu vermeiden. Hingegen ist eine Gewichtsstagnation bzw. leichte Gewichtsreduktion von 1-2 kg zu Beginn der Ernährungsumstellung unbedenklich. Die Beschränkung der Kohlenhydratmenge zur Verminderung der postprandialen Hyperglykämie soll 40% der Tageskalorien nicht unterschreiten (146) (56). Der bei übergewichtigen Gestationsdiabetikerinnen nahe liegende Wunsch einer Kalorienreduktion ist problematisch. Ihr relativer Insulinmangel bewirkt bereits an sich eine gesteigerte Freisetzung von freien Fettsäuren (FFS) und folglich eine gesteigerte Ketonkörperproduktion. Eine diesbezügliche Studie zeigte, dass eine um 50% reduzierte Kalorienzufuhr zu einer ausgeprägten Ketonurie und Ketonämie führt, und somit nach Ansicht von Magee et al. eine potenzielle Gefahr für das Kind darstellte (127) (145). Allerdings führte eine um nur 33% reduzierte Energiezufuhr zu einer verbesserten glykämischen Kontrolle ohne Ketonämie (128).

Die Frage zu den negativen Auswirkungen der Ketonkörper wird kontrovers diskutiert (37) (183). Eine Ketonurie tritt bei 10-20% aller Schwangeren nach nächtlicher Nahrungskarenz auf, ohne dabei offensichtliche Schäden zu verursachen (158).

Zusammensetzung der Makronährstoffe

Die Meinungen über die optimale Nahrungszusammensetzung gehen auseinander. Der postprandiale Blutglukosespiegel ist in erster Linie vom Kohlenhydratanteil einer Mahlzeit abhängig. Generell wird vom Verzehr zuckerhaltiger Nahrungsmittel abgeraten. Komplexe Kohlenhydrate und ballaststoffreiche Kost sind wegen des im Vergleich zu den schnell

verdaulichen Kohlenhydraten langsameren Blutzuckeranstiegs zu bevorzugen. Der günstige Effekt einer hohen Mahlzeitenfrequenz (in dieser Studie sechs Mahlzeiten) wurde von Jenkins et al. nachgewiesen (108).

Wegen der oben dargelegten Stoffwechselveränderungen erscheint es logisch, durch eine Verringerung der Kohlenhydratzufuhr die beim Gestationsdiabetes erhöhten postprandialen Blutzuckerspitzen zu reduzieren. In einer Studie von Peterson stellte sich ein Zusammenhang zwischen dem Kohlenhydratanteil einer Mahlzeit und dem postprandialen 1-Stunden-Blutzuckerwert heraus (179). Dieser war tageszeitabhängig und abends besonders stark ausgeprägt. Um 1-Stunden-Blutzuckerwerte unter 120 mg/dl (Vollblut) zu erreichen, empfiehlt Jovanovic eine tageszeitabhängige Kohlenhydratzufuhr von 33%, 45% und 40% für Frühstück, Mittag- und Abendessen respektive (179). Die Kohlenhydrataufnahme soll ausreichen, um eine Ketonämie bzw. Ketonurie zu verhindern. Die Empfehlungen des *Sweet Success* Programmes (1992) beinhalten einen auf drei Haupt- und drei Zwischenmahlzeiten verteilten Kohlenhydratanteil von 40-45%. Idealerweise soll dabei der Frühstücksanteil aufgrund der morgendlichen Kortisolausschüttung auf 15-30 g Kohlenhydrate beschränkt sein (144).

Die Auswirkungen einer kohlenhydratreduzierten Ernährung bei Gestationsdiabetikerinnen wurden in einer Studie von Wijendran untersucht. Die durchschnittliche Zufuhr an Kohlenhydraten, Eiweiß und Fett betrug bei den Gestationsdiabetikerinnen 42%, 21% und 39% respektive. Bei den Kontrollen waren es 53%, 16% und 33%. Der Plasmaspiegel an FFS war bei den Gestationsdiabetikerinnen signifikant erhöht (221). Jovanovic stellte hierzu die Frage, ob dies eine Auswirkung der niedrigen Kohlenhydratzufuhr über den Mechanismus einer erniedrigten Insulinausschüttung oder eine Folge des höheren Fettanteils in der Nahrung sei (111). Montelongo et al. und die Diabetes in Early Pregnancy Study Group konnten zeigen, dass der Plasmaspiegel des Ketonkörpers β -Hydroxybutyrat bei schwangeren Diabetikerinnen, die in Montelongos Studie im Ersttrimester diagnostiziert wurden, signifikant höher war als bei gesunden Schwangeren (160).

Seit vielen Jahrzehnten wird diskutiert, welche Kohlenhydrat-Eiweiß-Fett-Relation die vorteilhafteste sei. Während früher eine Kohlenhydratrestriktion favorisiert wurde, plädieren heutige Empfehlungen für einen relativ hohen Kohlenhydratanteil. Die aktuellen Ernährungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) für Schwangere mit Diabetes beinhalten eine Kohlenhydratzufuhr von 50 Energieprozent, und einen Eiweiß-

und Fettverzehr von 15% und 30% respektive. Nach einer unten dargestellten Studie von Major soll die Kohlenhydratmenge 40 Energieprozent nicht unterschreiten (146).

Insgesamt scheint eine individuelle Gestaltung des Ernährungsplans angesichts der Variabilität der glykämischen Reaktion sinnvoll (179). An dieser Stelle sei erneut auf die große Bedeutung des therapiebegleitenden Glukosemonitorings hingewiesen.

1.6.2 Insulintherapie

Seit nunmehr einigen Jahrzehnten wird bei Patientinnen, bei denen eine Ernährungsumstellung nicht ausreicht, um die Blutzuckerwerte zu normalisieren, die Insulintherapie empfohlen, da Insulin nicht plazentagängig ist. Hierbei hat sich in Deutschland recht schnell die intensivierte Insulintherapie etabliert. Im Gegensatz zu der in den USA noch heute üblichen konventionellen Therapie mit zweimal täglich zugeführtem Basalinsulin wird bei der intensivierten Therapie das Basis-Bolus-Konzept durchgeführt, das die physiologische Insulinausschüttung wesentlich besser imitiert. Das Basalinsulin, das zweimal täglich in einer Gesamtmenge von ca. 40% der Tagesdosis subkutan appliziert wird, führt zu einer kontinuierlichen Präsenz des Insulins. Die Bolusgaben erfolgen etwa eine halbe Stunde vor den Hauptmahlzeiten und reduzieren den postprandialen Blutzuckeranstieg. Die Bolusgaben werden üblicherweise Broteinheiten-adaptiert gegeben, in der Schwangerschaft ist aber wegen der ausgeprägten Insulinresistenz auch ein starres Schema möglich. Das erspart den Schwangeren das Erlernen der Broteinheitenberechnung. Die in den USA durchgeführten Studien belegen aber den Sinn des Basis-Bolus-Konzeptes, das auch die postprandialen Blutzuckermessungen vorsieht, sodass dort Änderungen des Therapieregimes abzusehen sind.

Bei den Insulinanaloga handelt es sich um gentechnologisch modifizierte Insuline, die durch Veränderungen an den Bindungsstellen entweder einen schnelleren Wirkeintritt (z.B. Humalog®, NovoRapid®) aufweisen oder einen längerfristigen, wie beispielsweise beim Lantus® (89). Das Insulinwirkprofil gleicht sich dabei noch mehr den physiologischen Gegebenheiten an. Bei den kurz wirksamen wird der Peak bereits nach 60 Minuten erreicht, der Wirkungseintritt beginnt bereits nach 15 Minuten. Daher ist dieses Insulin besonders für Patientinnen geeignet, die erst während des Essens die Nahrungsmenge und damit die Broteinheiten errechnen möchten. Gleichzeitig flacht die Wirkung schnell ab und verhindert somit postprandiale Hypoglykämien. Bei der Herstellung der lang wirksamen Analogia wird

darauf geachtet, dass die Wirkung möglichst gleichmäßig über den gesamten Zeitraum verläuft. Nachdem das Risiko einer Kanzerogenität für die erhältlichen Präparate weitestgehend ausgeschlossen werden konnte, gibt es doch noch einen negativen Effekt. Die Insulinaloga haben eine wesentlich höhere Affinität zum IGF-1-Rezeptor, über den das Zellwachstum gesteuert wird. So wird diskutiert, ob die Analoga die Entstehung diabetischer Spätkomplikationen beschleunigen (89). Bezüglich der Schwangerschaft wurde kürzlich eine Studie veröffentlicht, in der von 13 schwangeren Diabetikerinnen, die mit Lispro® behandelt wurden, bei drei eine proliferative diabetische Retinopathie neu auftrat (123). Die Studie blieb aber aufgrund diverser methodischer Mängel nicht unumstritten; so erfolgten weder prägravid Untersuchungen der Augen noch wurden die Gründe für den Therapiewechsel auf Lispro® dargestellt, und die Stoffwechseleinstellung im untersuchten Kollektivs war außerordentlich schlecht eingestellt, was ebenfalls das Auftreten dieser Komplikationen erklären könnte. Seither laufen verschiedene Studien, die den Einfluss untersuchen (188) (178) (150).

1.6.3 Orale Antidiabetika

Im Jahre 2000 sorgten drei Studien zum Einsatz der bisher in der Schwangerschaft obsoleten oralen Antidiabetika (OAD) für Furore. Die größte Studie wurde von O. Langer et al. publiziert, die insgesamt 404 Schwangere mit Gestationsdiabetes in einen Insulin- und einen OAD-Arm mit Glyburide (in Deutschland: Glibenclamid) randomisierten. Im Schwangerschaftsausgang dieses – im Vergleich zu unseren Patientinnen – sehr adipösen Kollektivs (70% > BMI 27,3 kg/m²) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des klinischen Ausgangs (Sektiorate, Hypoglykämierate, Blutzuckerwerte). Die Autoren räumten aber selbst ein, dass die Fallzahl nicht ausreicht, um etwaige Fehlbildungshäufigkeiten zu untersuchen, verwiesen allerdings auf eine In-vitro-Untersuchung, die nur einen geringen Plazentadurchtritt von Glyburide nachwies (139) (65) (66).

Die beiden anderen Studien, die sich dieser Thematik widmeten, sind aufgrund ihres Studiendesigns (Vergleich einer prospektiv mit einer retrospektiv erhobenen Kohorte) ungeeignet. Die eine Arbeitsgruppe, die Insulin gegen Sulfonylharnstoffe gegen Metformin untersuchte, propagierte den Einsatz von Sulfonylharnstoffen, da in ihrer Studie bei den Schwangeren mit Metformin häufiger eine Präeklampsie auftrat, was aber durchaus auf den höheren BMI in dieser Gruppe zurückgeführt werden könnte (91). Die andere Studie,

ebenfalls aus Dänemark, fand eine deutlich erhöhte Rate an Hypoglykämien bei Neugeborenen, wenn die Schwangeren mit Tolbutamid behandelt wurden (109).

1.6.4 Bewegungstherapie

Der Nutzen sportlicher Betätigung auf den Schwangerschaftsverlauf wird bereits seit mehreren Jahrzehnten untersucht (121) (86) (38) (39). Bei Beachtung der nachfolgend aufgeführten Kontraindikationen scheint körperliche Bewegung auch in der Schwangerschaft einen durchaus positiven Effekt zu haben.

Kontraindikationen für Sport in der Schwangerschaft:

- vorzeitige Wehentätigkeit
- Blutungen
- Mehrlingsschwangerschaft
- Risiken für Frühgeburt
- Hypertonie
- Anämie

So wurde in den untersuchten, Sport treibenden Gruppen eine geringere Sektiorate beobachtet, bezüglich des neonatalen Geburtsgewichtes gab es unterschiedliche Ergebnisse. Erstaunlich war der Einfluss von Sport auf das subjektiven Schmerzempfinden sub partu. Die Sportlerinnen erreichten auf der visuell analogen Skala eine wesentlich geringere Punktzahl (206).

Artal et al. sowie Jovanovic-Peterson et al. konnten 1989 nachweisen, dass sich durch sportliche Betätigung die Blutzuckerwerte von Gestationsdiabetikerinnen senken lassen und eine Insulintherapie vermieden werden kann (8) (114). Bung et al. konnten zeigen, dass das fetale Outcome bei Schwangeren mit einer 15-minütigen Sporttherapie auf dem Fahrradergometer (dreimal wöchentlich) dem einer Gruppe von Schwangeren mit einer Insulintherapie durchaus gleichwertig ist (29).

Sportarten mit erhöhter Verletzungsgefahr sind allerdings zu vermeiden (z.B. Ballsportarten, Extremsportarten). Ebenso sind Sportarten nur eingeschränkt empfehlenswert, bei denen eine Absenkung des Sauerstoffpartialdruckes zu befürchten ist, wie beispielsweise Schnorcheln oder Sport in größeren Höhen (≥ 2.500 m). Empfehlenswert sind Schwimmen, Spaziergehen und Radfahren. Zunehmend etabliert wurde in letzter Zeit das Aquajogging, das die Vorteile des Joggens und des Schwimmens vereint: Der ballistische Charakter des Joggens wird im

Wasser gedämpft, die überschüssige Temperatur kann gut in das Wasser abgeleitet werden, und der hydrostatische Druck im Wasser verhindert Ödeme und steigert die Natriurese (28). Zusammenfassend kann also eine körperliche Betätigung während der Schwangerschaft durchaus empfohlen werden, dies insbesondere für Schwangere mit erhöhten Blutzuckerwerten. Wir haben daher in unserer Klinik ein Hantelprogramm und Bewegungsprogramm initiiert, das wir unseren Patientinnen empfehlen.

1.6.5 Grenzwerte zur Entscheidung über eine Insulintherapie

Die international üblichen Kriterien zur Insulintherapie sehen die Überschreitung bestimmter Grenzwerte im Blutzuckertagesprofil unter Diät vor (7) (56). Durch eine adäquate Therapie lässt sich das Risiko einer Makrosomie unter 10% senken (47). Hierzu ist es allerdings notwendig, mehr als der Hälfte der Gestationsdiabetikerinnen Insulin zu verabreichen (47) (113). Daher wurde von einigen Autoren die routinemäßige Amniozentese zur Bestimmung der Fruchtwasserinsulinkonzentration propagiert (215). Durch die verbesserten technischen Möglichkeiten der Sonographie und der damit verbundenen genaueren Gewichtsschätzung lässt sich eine Makrosomie heutzutage bereits intrauterin vorhersagen. Die Messung des fetalen Bauchumfanges repräsentiert zudem am besten die Folgen einer diabetogenen Fetopathie. Insofern verdient der Zusammenhang zwischen fetalem Bauchumfang und dem Fruchtwasserinsulinwert besondere Beachtung.

1.7 Ergebnisse aus Messungen mit dem kontinuierlich messenden Glukosesensor außerhalb der Schwangerschaft

Der erste erhältliche kontinuierliche messende Glukosesensor, „Continuous Glucose Monitoring System (CGMS®)“ der Fa. MinimedMedtronic®, misst die interstitielle Glukosekonzentration mittels der Glukoseoxidasemethode alle zehn Sekunden im subkutanen Gewebe. Diese Werte werden alle fünf Minuten gemittelt und gespeichert (130).

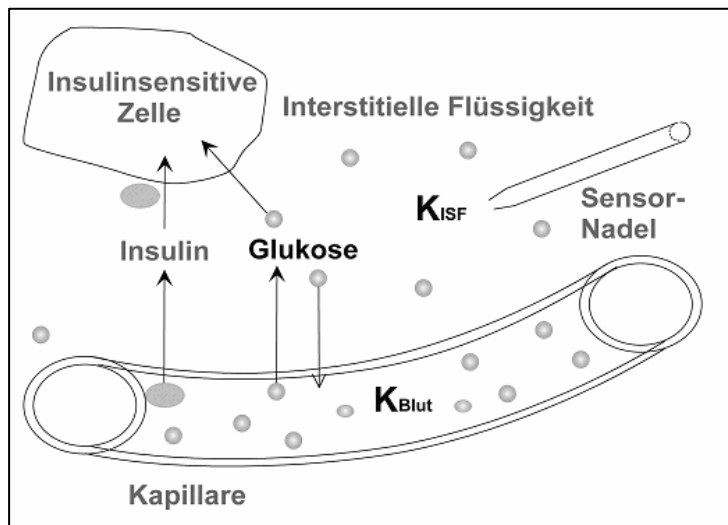


Abbildung 1. Interstitielle Glukosemessung mit dem kontinuierlich messenden Glukosesensor.

Inzwischen ist das CGMS in Deutschland ca. 3.000-mal und weltweit ca. 50.000-mal eingesetzt worden. Erste diagnostische und

therapeutische Erfahrungen zeigen einen deutlichen Nutzen dieser neuen Methodik. Der Sensor ermöglicht die Detektion bisher unbemerkt gebliebener hyper- und hypoglykämischer Phasen und ermöglicht dadurch eine noch bessere Therapie. So zeigten Gross et al. bei 238 Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes, dass der Sensor nicht nur etwaige Abweichungen erfasst, sondern auch konkrete Therapieänderungen ermöglicht (83). Eine andere Arbeitsgruppe konnte schließlich an neun Patienten mit Insulinpumpe nachweisen, dass sich durch den Gebrauch des Sensors die Anzahl symptomatischer Hypoglykämien signifikant senken lässt (20). Die Haltbarkeit des Sensors wurde eindrucksvoll von Carr et al. demonstriert, die das CGMS bei Marathonläufern einsetzten und hier keine Datenübertragungsfehler bemerkten (34).

So ist es auch nicht verwunderlich, dass der Sensor auch bei Kindern eingesetzt wird, insbesondere, da die Erfassung von Hypoglykämien durch eher auftretende Verständigungsschwierigkeiten erschwert ist. Deiss et al. zeigten an einer Gruppe von 15 Kindern mit Typ-1-Diabetes, die binnen 72 h mit dem üblichen Blutzuckertagesprofil nur 13 Hypoglykämien gemessen haben, dass während dieses Zeitraums tatsächlich 36 Hypoglykämien auftraten (55, 107).

Diese großen Vorzüge machen es daher besonders attraktiv, den Sensor bei Schwangeren einzusetzen, da die bisherigen, ambulanten Studien ausschließlich das reguläre Blutzuckertagesprofil mit ca. sieben punktuellen Messungen berücksichtigten. Bisher ist nur eine Studie zur Messung von Schwangeren publiziert (110).

2 Eigene Arbeiten

2.1 Screening-Methoden auf Gestationsdiabetes

Die Mutterschaftsrichtlinien sehen derzeit als Screening alleine den Glukose-Stix vor. Hierbei gibt es hinsichtlich des Grenzwertes im Urin sowie der zu verwendenden Materialien keine weiteren Vorgaben. In der vorliegenden Untersuchung von Bühling et al. wurden 1.001 unselektionierte Schwangere, die sich in unserer Klinik zur Geburt vorstellten, hinsichtlich einer stattgehabten sowie aktuellen Glukosurie untersucht. Parallel dazu wurden weitere mögliche Risikofaktoren (Schwangerschaftswoche, Alter, Blutdruck) eruiert und in die Auswertung einbezogen. Es konnte gezeigt werden, dass die Rate an Glukosurien in der Schwangerschaft mit dem Schwangerschaftsalter von 0,9% auf 2,6% zunimmt. Lediglich 8,2% der Schwangeren hatte aktuell oder zuvor eine Glukosurie. Bei allen Schwangeren erfolgte die Durchführung eines Screeningtests gemäß den Empfehlungen der American Diabetes Association und der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG, ADA). Nur 37% der Schwangeren mit einer Glukosurie hatten ein pathologisches Screening-Ergebnis, lediglich 6,6% der Schwangeren mit Glukosurie hatten einen Gestationsdiabetes. Schließlich betrug die Rate von Gestationsdiabetikerinnen mit Glukosurie 10,8% versus 7,1% der gesunden Schwangeren, was einer Odds Ratio von ca. 1,5 entspricht.

Novum dieser Untersuchung war die Auswertung der Blutdruckwerte. So konnte durch unsere Arbeitsgruppe erstmals eine Abhängigkeit der Glukosurierate von dem diastolischen Blutdruck gezeigt werden, eine weiterer Faktor, der die Urin-Stix-Methode als Screening denkbar ungeeignet erscheinen lässt (*Buhling KJ, Elze L, Henrich W, Starr E, Stein U, Dudenhausen JW. Eur J Obstet Gynecol R B. In print*).

Diese Ergebnisse unterstützen also die Forderungen nach der Einführung eines generellen Screenings, wie es auch in unserer Arbeit von 1998 formuliert wurde. Als erste Arbeitsgruppe in Deutschland haben wir den 50-g-Screeningtest allen Schwangeren offeriert, die sich analog den Mutterschaftsrichtlinien in unserer Klinik zur Geburt vorstellten. In der Zwischenauswertung von 1416 Screeningtests aus dem Zeitraum September 1994 bis Juni 1996 konnten die folgenden Ergebnisse gefunden werden:

- Bei einer Häufigkeit von 8,2% (O'Sullivan-Kriterien) bzw. 3,7% (Carpenter-/Coustan-Kriterien aus Bühling 1997) erscheint ein generelles Screening auf Gestationsdiabetes sinnvoll.

- Der positive Vorhersagewert des Screenings betrug 37,9%.
- Eine ausbleibende Behandlung, die aufgrund mangelnder Compliance oder einer unzureichenden Therapie des Facharztes entstanden ist, führte zu einer höheren Morbidität (z.T. mit Signifikanzniveau $< 5\%$).
- Schwangere mit eingeschränkter Glukosetoleranz (sog. impaired glucose tolerance) wiesen ebenfalls eine erhöhte Morbidität auf (z.T. mit Signifikanzniveau $< 5\%$).
- Die erhöhte Inzidenz des Gestationsdiabetes in der türkischen Bevölkerung ist auf den erhöhten Body-Mass-Index dieser Population zurückzuführen. So erkranken normgewichtige Türkinnen nicht häufiger als normgewichtige Deutsche an einem Gestationsdiabetes.

Es konnte daher geschlussfolgert werden, dass die Einführung eines generellen Screenings begründet ist (*Bühling KJ, Stein U, Dudenhausen JW. Geburtsh Frauenheilk 1998*).

Dass der Screeningtest bei den niedergelassenen Frauenärzten auf eine positive Resonanz stößt, zeigten schließlich die Ergebnisse einer Umfrage unserer Arbeitsgruppe bei Berliner Frauenärzten, publiziert von Kemper et al. 2001. 92% der Befragten sprachen sich für die Einführung des Screenings aus, 94% gaben an, das Screening durchzuführen, wenn es bezahlt werden würde. Mit 72% erschreckend war dagegen der Anteil von Frauenärzten, die die Häufigkeit des Gestationsdiabetes auf unter 1% schätzten. 36% der Befragten gaben an, bereits zum Zeitpunkt der Befragung ein Screening durchzuführen. Bemerkenswert dabei war, dass viele lediglich Nüchternblutzuckerbestimmungen oder postprandiale Blutzuckerbestimmungen durchführen, die erfahrungsgemäß sehr ungenau sind. Nur 25% nahmen die Hilfe eines Labors in Anspruch, 23% nutzten das HemoCue®-Gerät, die restlichen – und damit mehr als die Hälfte – die (hierfür derzeit nicht zugelassenen) Handmessgeräte (*Kemper I, Bühling KJ, Dudenhausen JW. Geburtsh Frauenheilk 2001*).

2.2 Diagnostik des Gestationsdiabetes

Wie eingangs angeführt, gibt es eine weltweite Diskussion um die Grenzwerte, die zur Diagnostik herangezogen werden. Verschiedene Studien legen nahe, dass es sich bei der Erkrankung um ein Kontinuum handelt, d.h. mit steigenden Blutzuckerwerten ist auch mit einer erhöhten Rate an Komplikationen zu rechnen. Die 2001 publizierte Studie von Bühling et al. untersuchte bei dem eingangs erwähnten Kollektiv von 1416 Schwangeren die Frage, ob bei niedrigen Werten im Screeningtest ebenfalls von einer erhöhten neonatalen Morbidität auszugehen ist. Es konnte gezeigt werden, dass Schwangere mit einem niedrigen

Screeningtest-Ergebnis ($< 93 \text{ mg/dl} = 10.$ Perzentile) häufiger ein wachstumsretardiertes Kind gebaren als Schwangere, die oberhalb dieses Wertes lagen. Diese wachstumsretardierten Kinder wiesen hinsichtlich des APGAR-Wertes und der Verlegungsrate in die Neonatologie gleichzeitig eine erhöhte Morbidität auf. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei Wachstumsretardierung die niedrigen Glukosewerte eine Rolle spielen könnten, was möglicherweise auch therapeutisch nutzbar wäre. Bisher wurde hierzu nur eine Arbeit von Louwen et al. auf einem Kongress vorgestellt (*Bühling KJ, Henrich W, Lübke M, Starr E, Dudenhausen JW. Z Geburtsh Neonatol 2001*).

Die Unklarheiten bezüglich des Screenings, des oralen Glukosetoleranztests sowie des Blutzuckertagesprofils waren der Anlass, eine intensive Literaturrecherche zu dieser Thematik vorzunehmen. Hierbei stellte sich heraus, dass die derzeit von der Deutschen Diabetes Gesellschaft empfohlenen Grenzwerte letztlich nur auf den umgerechneten O'Sullivan-Grenzwerten beruhen, deren Basis die mütterliche Morbidität war, nicht die des Kindes. Auch die Fruchtwasserinsulinkonzentration zeigte bei näherer Betrachtung keine gute Korrelation zur neonatalen Morbidität. Die Ergebnisse der multizentrischen HAPO-Studie bleiben also abzuwarten, bis dahin sollte sich die Diagnostik nach den Kriterien der DDG und ADA richten. Eine Kostenanalyse zum 50-g-Screeningtests, ggf. mit nachfolgendem oralen Glukosetoleranztest, versus der primären Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests (sog. Einstufendiagnostik) ergab aufgrund vieler falsch positiver Screeningtests eine nur marginale Kostendifferenz. Insofern wurde seitens der Autoren die Durchführung der Einstufendiagnostik empfohlen, soweit praktikabel. Hinsichtlich des Blutzuckertagesprofils konnten Messungen mit dem kontinuierlichen Glukosesensor zeigen, dass die maximale Glukosekonzentration in weniger als 120 Minuten nach Beginn der Mahlzeit erreicht wird. Um diesen Wert zu erfassen, sollte bevorzugt der Ein- oder Eineinhalbstundenwert postprandial gemessen werden (*Bühling KJ, Sidor P, Kemper I, Dudenhausen JW. Dtsch Med Wochenschr 2003*).

Der Einfluss der vorangehenden Ernährung auf das Ergebnis des oGTT ist umstritten. Während bei extremen Unterschieden bei Männern sowie Nichtschwangeren ein Unterschied gesehen wurde, ist dieser in den drei hierzu publizierten Studie nicht nachzuweisen. Wir überprüften diese Fragestellung an 34 Schwangeren, die im Crossover-Design im dritten Trimenon zweimal einem oGTT unterzogen wurden. Dabei wurde der Test einmal nach einer kohlenhydratarmen (40%) Ernährung in der vorangehenden Woche durchgeführt, das andere

Mal nach einer kohlenhydratreichen Ernährung (50% Kohlenhydratanteil). Die Protokollierung erfolgte anhand eines detaillierten Ernährungsprotokoll, sämtliche Nahrungsmittel mussten vor Aufnahme abgewogen werden. Die Protokolle zeigten, dass die Ernährungsziele erreicht wurden. Zwischen den oGTT der beiden Wochen wurde kein Unterschied nachgewiesen. In einer weiteren Auswertung wurde der Einfluss der Ernährung an dem Test vorangehenden Tag bzw. der vorangehenden Mahlzeit untersucht. Auch hier zeigte sich keine Beeinflussung. Ebenso kein Einfluss war nachzuweisen, wenn nur Probandinnen berücksichtigt wurden, die einen Unterschied der Kohlenhydrataufnahme von 5%, 10% oder 15% aufwiesen.

Die Studie zeigt, dass Empfehlungen zur Kohlenhydratzufuhr vor dem oGTT offensichtlich keinen Einfluss haben. Lediglich die Empfehlung „Essen wie zuvor“ könnte sinnvoll sein, um ein Hungern der Patientinnen vor dem Test zu verhindern (*Buhling KJ, Elsner E, Wolf C, Harder T, Engel B, Wascher C, Heinze T, Muller C, Siebert G, Dudenhausen JW. Clin Biochem in print*).

2.3 Stratifizierung von Risikogruppen für einen Gestationsdiabetes

Der Artikel zur Erkennung des Gestationsdiabetes setzt sich nochmals kritisch mit den Risikofaktoren auseinander. Die neuesten Empfehlungen der „International Workshop Conference“ sehen vor, dass Schwangere mit niedrigem Risiko nicht gescreent werden müssen. Als „low risk“ gelten „ethnische Gruppen mit niedrigem Risiko“, „keine Angehörige 1. Grades mit Diabetes“, „Alter < 25 Jahre“, „normales Körpergewicht vor der Schwangerschaft“, „keine positive Anamnese hinsichtlich eines Diabetes“ und „keine Anamnese eines schlechten Schwangerschaftsausgangs“. Daraufhin wurde das eigene Kollektiv der 1998 publizierten Arbeit (s.o.) hinsichtlich dieser Parameter untersucht. Bei Einbezug von nur zwei Risikofaktoren (Alter und BMI von 25 kg/m^2) wiesen lediglich 195/1416 (13,7%) der Schwangeren keine Risikofaktoren auf. Von diesen hatten allerdings sechs (3,1%) einen Gestationsdiabetes. Sie wären somit übersehen worden. Die Arbeit zeigt die Unzulänglichkeit eines Risikogruppen-Screenings, zumindest mit den derzeit üblichen Risikoparametern (*Bühling KJ, Dudenhausen JW. Zentrbl Gynakol 2003*).

Eine Fall-Kontroll-Studie brachte Aufschluss über die Häufigkeit des Gestationsdiabetes bei Zwillingsschwangeren. In einer 2:1-Ratio wurden 89 Zwillingsschwangere mit 178 Einlingsschwangeren anhand der Parameter Parität, Gestationsalter, Alter, Body-Mass-Index, Gewichtszunahme und ethnischer Zugehörigkeit gematcht und auf einen Gestationsdiabetes

untersucht. Es zeigte sich, dass Zwillingschwangere nicht häufiger einen Gestationsdiabetes entwickeln als Einlingsschwangere, auch wenn man bei Ersteren höhere Schwangerschaftshormonkonzentrationen erwartet. In die Untersuchung einbezogen wurde die Häufigkeit einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie, die bei Zwillingschwangeren mit 9,0% versus 2,8% signifikant häufiger auftrat. Erstmals von unserer Arbeitsgruppe beschrieben wurde die häufigere Ausbildung einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie bei Zwillingschwangeren mit Gestationsdiabetes im Vergleich zu Zwillingschwangeren mit normaler Glukosetoleranz (17,9% vs. 4,9%, $p = 0,048$) (Buhling KJ, Henrich W, Starr E, M. Lubke, S. Bertram, Siebert G, Dudenhausen JW. Arch Gyn Obstet 2003).

2.4 Laborverfahren zur Diagnostik des Gestationsdiabetes

Die „Richtlinien der Bundesärztekammer für die Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ (Rili BÄK) sehen – neben den etablierten Labormethoden – als sog. Point-of-Care-Testing-Gerät lediglich das HemoCue-Messsystem der Fa. HemoCue vor (RiliBÄK). Die Messung im Labor bringt neben der zeitlichen Verzögerung auch den Nachteil mit sich, dass es trotz Zugabe von Natriumfluorid zum Absinken der Werte kommt¹⁹¹. Die Nachteile des HemoCue-Gerätes liegt in seinen hohen Anschaffungskosten, sodass eine regelmäßige Re-Evaluation der vorhandenen Handmessgeräte indiziert scheint. Diese schieden bisher wegen vereinzelter Messungenauigkeiten aus, die häufig auf (vermeidbare) Bedienerfehler zurückzuführen waren (198). Unser Ziel war es, die Genauigkeit ausgewählter Handmessgeräte im Vergleich zur Standardlabormethode zu evaluieren. Zudem setzten wir das zugelassene Gerät HemoCue in unseren Untersuchungen ein. Die Studie zeigte, dass die modernen Teststreifengeräte hinsichtlich Präzision, Richtigkeit und Sensitivität durchaus für den Einsatz in der Schwangerenvorsorge geeignet sind. Dabei scheint das für den klinischen Einsatz von der Deutschen Diabetes Gesellschaft empfohlene Gerät HemoCue eher falsch niedrige Werte anzuzeigen, während die Geräte Precision Q.I.D. der Firma Medisense, Accu-Chek der Firma Boehringer Mannheim sowie One Touch Profile der Firma Lifescan sehr gute Übereinstimmung mit den Referenzwerten zeigten. Die Geräte EuroFlash und GlucoTouch der Firma Lifescan lagen, trotz häufigerer falsch positiver Ergebnisse, durchaus noch in einem akzeptablen Bereich. Mögliche Fehlerquellen, wie eine Verwechslung oder Verlust von Proben, können durch die patientennahe Messung ausgeschlossen werden. Die Vorschriften der Bundesärztekammerrichtlinien hinsichtlich Präzision und Richtigkeit wurden bei diesen

Geräten in unserer Untersuchung eingehalten (*Buhling KJ, Henrich W, Kjos SL, C. Dreweck, Siebert G, J. Nanz, Stein U, Dudenhausen JW. Clin Biochem 2003*).

2.5 Fruchtwasserinsulin zur Diagnostik des Gestationsdiabetes

Die non-invasive Abschätzung des fetalen Risikos gewinnt zunehmend Bedeutung, da die Mehrzahl der Schwangeren invasive Techniken wie die Amniozentese zur Bestimmung der Fruchtwasserinsulinkonzentration ablehnen. In der dargestellten Studie konnten wir eine positive Korrelation zwischen dem sonographisch gemessenen fetalen Bauchumfang und der Fruchtwasserinsulinkonzentration nachweisen. Zudem konnte gezeigt werden, dass bei keiner Schwangeren mit einem fetalen Bauchumfang unterhalb der 75. Perzentile eine deutlich erhöhte Fruchtwasserinsulinkonzentration gefunden wurde. Die sonographische Messung konnte dadurch Fälle einer schweren diabetogenen Schädigung nahezu ausschließen (*Schaefer-Graf U, Henrich W, Buhling KJ, Kjos SL, Buchanan TA, Heinze T, Dudenhausen JW, Vetter K. Diab Med. 2003*).

2.6 Erkenntnisse aus der Anwendung des kontinuierlichen Glukosesensors in der Schwangerschaft

Obwohl verschiedene Studien eine Korrelation zwischen dem Blutzuckertagesprofil und postnatalen Komplikationen nachweisen konnten, ist dieser Zusammenhang bei Gestationsdiabetikerinnen bei weitem nicht so stringent wie erwartet und daher unbefriedigend. Insbesondere die Vorhersagen bezüglich der Rate an makrosomen Kindern ist unzureichend¹⁹². Möglicherweise ist der unzureichende Vorhersagewert in der geringen Anzahl an Messungen begründet. Allgemein werden sechs bis sieben Werte repräsentativ für 24 Stunden erhoben.

Der Glukosesensor erlaubt hingegen eine kontinuierliche Überwachung des Blutzuckertagesprofils unter ambulanten Bedingungen. Anhand der präsentierten Studien konnten wir zeigen, dass das kontinuierliche Messsystem besser zwischen dem Glukoseprofil gesunder Schwangerer und Schwangerer mit einer Glukoseintoleranz unterscheiden konnte, im Gegensatz zum regulären Blutzuckertagesprofil. Zum anderen konnten wir mithilfe der kontinuierlichen Messmethodik weltweit erstmalig die optimalen postprandialen Messzeitpunkte hinsichtlich verschiedener, schwangerschaftsspezifischer Komplikationen ermitteln und damit Ergebnisse verifizieren, die aufgrund des regulären Blutzuckertagesprofils bei gesunden Schwangeren ermittelt wurden (174) (*Buhling KJ,*

Kurzydym B, Wolf C, Wohlfarth K, Mahmoudi M, Starr E, Siebert G, Wascher C, Dudenhausen JW. submitted).

2.7 Alternative therapeutische Ansätze beim Gestationsdiabetes

Die Standardtherapie des Gestationsdiabetes besteht in der Normalisierung der mütterlichen Blutglukosekonzentrationen, ohne weiterführende Stratifizierungen der Patientinnen. Geradezu gegensätzlich ist daher der Ansatz der „fetalen Überwachung“, wie sie von Weiss et al. seit Jahren propagiert wird (215). Kürzlich untersuchte eine Studie an einer spanischen Population diesen Ansatz, indem nur Schwangere mit Gestationsdiabetes und fetaler Makrosomie einer Insulintherapie zugeführt wurden, während Schwangere mit Gestationsdiabetes ohne fetale Makrosomie lediglich intensiver überwacht wurden. Durch dieses Vorgehen konnte bei 40% der Schwangeren mit einer Hyperglykämie eine Insulintherapie vermieden werden, ohne dass es zu vermehrten neonatalen Komplikationen kam (125). Wir führten in Zusammenarbeit mit dem Krankenhaus Neukölln eine Studie hierzu an einer Berliner Kohorte von Schwangeren durch und gelangten zu ähnlichen Ergebnissen (*Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Fauzan R, Buhling KJ, Siebert G, Bühner C, Ladendorf B, Dudenhausen JW, Vetter K. Diabetes Care. Diabetes Care 2004*).

3 Relevante Originalarbeiten

Im Folgenden sind die wichtigsten, relevanten Originalarbeiten aufgeführt. Der Abdruck der Originalarbeiten in der Online-Version ist nicht möglich, da die Nutzungsrechte grundsätzlich an die Zeitschriftenverlage abgetreten werden müssen. Bei Bedarf können einzelne Arbeiten vom Autor angefordert werden (kai.buehling@charite.de).

3.1 Screening-Methoden zum Gestationsdiabetes

1. *Bühling KJ*, Stein U, Dudenhausen JW: Evaluation des 50-g-Glukose-Screeningtests an 1416 Schwangeren. *Geburtsh Frauenheilk* 58 (1998) 100-109
2. *Buhling KJ*, Elze L, Henrich W, Starr E, Stein U, Dudenhausen JW. The usefulness of glycosuria and the influence of maternal blood pressure in screening for gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol R B*. in print
3. Kemper I, *Bühling KJ*, Dudenhausen JW: Diagnostik und Therapie bei Gestationsdiabetes – Ergebnisse einer Umfrage bei niedergelassenen Frauenärzten/innen in Berlin. *Geburtsh Frauenheilk* 61 (2001) 607-611

3.2 Diagnostik des Gestationsdiabetes

4. *Bühling KJ*, Henrich W, Lübke M, Starr E, Dudenhausen JW. Assoziation von niedrigem 50g-Glukose-Screeningtest in der Schwangerschaft und fetaler Retardierung. *Z Geburtsh Neonatol* 205 (2001) 39-42
5. *Bühling KJ*, Sidor J, Kemper I, Dudenhausen JW. Gestationsdiabetes – Screening, oraler Glukosetoleranztest und Blutzuckertagesprofil. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:1408-1411
6. *Buhling KJ*, Elsner E, Wolf C, Harder T, Engel B, Wascher C, Heinze T, Muller C, Siebert G, Dudenhausen JW. No Influence of High- and Low-Carbohydrate Diet on the Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. *Clin Biochem* 2003;37:323-327

3.3 Risikogruppen für einen Gestationsdiabetes

7. *Bühling KJ*, Dudenhausen JW. Erkennung des Gestationsdiabetes. Zentrbl Gynakol 2003;125:123-128
8. *Buhling KJ*, Henrich W, Starr E, M. Lubke, S. Bertram, Siebert G, Dudenhausen JW. Risk for gestational diabetes and hypertension for women with twin pregnancy compared to singleton pregnancy. Arch Gyn Obstet 2003; 269: 33-36

3.4 Laborverfahren zur Diagnostik des Gestationsdiabetes

9. *Buhling KJ*, Henrich W, Kjos SL, C. Dreweck, Siebert G, J. Nanz, Stein U, Dudenhausen JW. Comparison of point-of-care-testing glucose meters with standard laboratory measurements of the 50g-glucose-challenge test (GCT) during pregnancy. Clin Biochem 2003;36:333-337

3.5 Fruchtwasserinsulin zur Diagnostik des Gestationsdiabetes

10. Schaefer-Graf U, Henrich W, *Bühling KJ*, Kjos SL, Buchanan TA, Heinze T, Dudenhausen JW, Vetter K: Relationship between amniotic fluid insulin levels and fetal abdominal circumference at time of amniocentesis in pregnancies with diabetes. Diab Med. 2003;20:349-354

3.6 Erkenntnisse aus der Anwendung des kontinuierlich messenden Glukosesensors in der Schwangerschaft

11. *Buhling KJ*, Kurzidim B, Wolf C, Wohlfarth K, Mahmoudi M, Starr E, Siebert G, Wascher C, Dudenhausen JW. Introductory Experience with the Continuous Blood Glucose Monitoring System (CGMS®; Minimed®) in Detecting Hyperglycemia by Comparing the Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG) in Non-pregnant women and in Pregnant Patients with and without Carbohydrate Intolerance. Exp Clin Diab Endocrinol. In print
12. *Buhling KJ*, Winkel T, Wolf C, Kurzidim B, Wohlfarth K, Mahmoudi M, Siebert G, Wascher C, Dudenhausen JW. Optimal timing for postprandial glucose measurement in patients with gestational diabetes. J Perinat Med. In print

3.7 Alternative therapeutische Ansätze beim Gestationsdiabetes

13. Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Fauzan R, Buhling KJ, Siebert G, Bühner C, Ladendorf B, Dudenhausen JW, Vetter K. A Randomized Trial Evaluating a Predominately Fetal Growth-Based Strategy to Guide Management of Gestational Diabetes in Caucasian Women. Diabetes Care 2004;27:297-302 .

4 Diskussion

Erhöhte Blutzuckerwerte führen zu einer erhöhten Morbidität Schwangerer und der Kinder. Der Nutzen einer Therapie ist in verschiedenen Studien hinreichend belegt worden (7) (136) (137). Unklarheiten bestehen hinsichtlich zu verwendender Grenzwerte des OGTT sowie der anzustrebenden Zielwerte im Blutzuckertagesprofil (84) (7) (138). Auch finden die Labormethoden, ebenso wie mögliche alternative Therapieoptionen, eine unzureichende Berücksichtigung in der Literatur.

Die Möglichkeit, ein kontinuierliches Blutzuckertagesprofil unter ambulanten Bedingungen vorzunehmen, erweitert das Spektrum diagnostischer Optionen und erleichtert das Verständnis der Physiologie.

In der Klinik für Geburtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurden verschiedene Studien durchgeführt, die die Wissenslücken in diesem Bereich schließen sollen. Nachfolgend sind die Erkenntnisse zusammengefasst.

4.1 Screening-Methoden zum Gestationsdiabetes

Der Nachweis einer erhöhten Morbidität bei dem unzureichend behandelten Gestationsdiabetes hat 1984 auf der „Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus“ zur Empfehlung eines generellen Screenings für Schwangere geführt. In Deutschland ist seit mehreren Jahrzehnten der Urin-Stix als Untersuchungsmethode auf eine Kohlenhydratstoffwechselstörung vorgesehen (27). Dies erstaunt umso mehr, wenn man die Quantität der bisher hierzu publizierten Studien betrachtet. Lediglich zwei größere Untersuchungen wurden dieser Fragestellung gewidmet. In beiden Studien wurde geschlussfolgert, dass die Urin-Stix-Untersuchung ein ungeeignetes Verfahren zur Detektion des Gestationsdiabetes ist (192) (97).

In der vorliegenden, an 1001 unselektionierten Schwangeren durchgeführten Studie wurde die Wertigkeit der Urinuntersuchung hinsichtlich des Gestationsdiabetes überprüft. Zusätzlich zu dem bei der Vorstellung durchgeführten Urin-Stix erfolgte die Durchsicht der Mutterpässe auf eine stattgehabte Glukosurie.

Parallel dazu wurden weitere mögliche Risikofaktoren (Schwangerschaftswoche, Alter, Blutdruck) eruiert und in die Auswertung einbezogen. Es konnte gezeigt werden, dass die Rate an Glukosurien in der Schwangerschaft mit dem Schwangerschaftsalter von 0,9% auf

2,6% zunimmt, wie es bereits in der Literatur beschrieben ist (192). Lediglich 8,2% der Schwangeren hatte aktuell oder zuvor eine Glukosurie. Bei allen Schwangeren erfolgte die Durchführung eines Screeningtests gemäß den Empfehlungen der American Diabetes Association und der Deutschen Diabetes Gesellschaft (56) (7). Nur 37% der Schwangeren mit einer Glukosurie hatten ein pathologisches Screening, lediglich 6,6% der Schwangeren mit Glukosurie hatten einen Gestationsdiabetes. Schließlich betrug die Rate von Gestationsdiabetikerinnen mit Glukosurie 10,8% versus 7,1% der gesunden Schwangeren, was einer Odds Ratio von ca. 1,5 entspricht. 90% der Schwangeren wären aber über die Glukosurie nicht erkannt worden, was die unzureichende Sensitivität dieses Verfahren deutlich macht.

Völlig neue, bisher nicht beschriebene Erkenntnisse erbrachte die Auswertung der Blutdruckwerte, bei der sich zeigte, dass der diastolische Blutdruck einen signifikanten Einfluss auf die Rate an Glukosurien ausübte. Dieser Sachverhalt hat über den Einfluss des Blutdrucks auf die glomeruläre Filtrationsrate einen plausiblen Hintergrund, wurde in dieser Form aber bisher noch nie untersucht bzw. publiziert. So konnte durch unsere Arbeitsgruppe erstmals eine Abhängigkeit der Glukosurierate von dem diastolischen Blutdruck gezeigt werden, eine weiterer Faktor, der die Urin-Stix-Methode als Screening denkbar ungeeignet erscheinen lässt.

Dieser Sachverhalt unterstreicht die Notwendigkeit der Einführung eines generellen Screenings, wie es in den USA seit 1984 empfohlen ist. Etabliert hat sich dabei der 50-g-Glukose-Screeningtest, der entsprechend den Empfehlungen bei jeder Schwangeren zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden sollte. Bei diesem Testverfahren wird eine Stunde nach oraler Gabe von 50 g Oligosaccharid die Blutglukosekonzentration im venösen Blut bestimmt. Ist die Konzentration ≥ 140 mg/dl, soll, so die Empfehlungen der Workshop-Conference, ein Glukosebelastungstest durchgeführt werden (225). Nach den Empfehlungen soll es dabei gleichgültig sein, wann und was die Schwangere zuletzt gegessen hat und zu welcher Tageszeit der Test durchgeführt wird.

Die Auswertung der zwischen 1994 und 1996 durchgeführten Screeningtests erbrachte eine Inzidenz des Gestationsdiabetes von 8,2% in Anlehnung an die damals in Deutschland oftmals gebräuchlichen O'Sullivan-Kriterien (26). Die Arbeit konnte nicht nur die höhere Morbidität von Schwangeren mit einem Gestationsdiabetes nachweisen, sondern sie zeigte

auch, dass Schwangere und deren Neugeborenen mit einer nur eingeschränkten Glukosetoleranz (sog. „impaired glucose tolerance“) eine höhere Morbidität aufwiesen. Dies steht in Einklang mit der Literatur (140) (14). Ergänzend hierzu konnte an einer Gruppe von Schwangeren mit erhöhtem Screeningtest, bei denen (aus nicht von der Klinik für Geburtsmedizin zu vertretenden Gründen) keine weitere Diagnostik und Therapie durchgeführt wurde, eine deutlich höhere Morbidität gezeigt werden.

Die Reliabilität des Screeningtests untersuchten Sacks et al. 1989. Er schlussfolgerte, dass der 50-g-Screeningtest mittelmäßig reproduzierbar ist und ein einzelnes negatives Ergebnis – insbesondere beim Vorliegen von Risikofaktoren – zurückhaltend bewertet werden sollte (185). Ähnliche Ergebnisse und Schlussfolgerungen zogen Catalano et al. (36).

Beachtenswert ist die Tatsache, dass die Reproduzierbarkeit des Tests an zwei verschiedenen Tagen unterhalb der 24. SSW bei etwa 50% liegt (112) (12) (210) (70). Zu einem späteren Zeitpunkt, zwischen 24. und 28. SSW, wird die Reproduzierbarkeit im Vergleich dazu mit 83% angegeben (70).

Schließlich verglichen van Turnhout et al. 1994 das Ergebnis des 50-g-Screenings mit einem Blutzuckertagesprofil. Die Blutentnahmen erfolgten durch die Patientinnen eines Risikokollektivs zu Hause nach den Hauptmahlzeiten. Bei einem Cut-off-Wert von 140 mg/dl für den Screeningtest und einem postprandialen Blutzuckerwert von maximal 126 mg/dl bescheinigte er dem Screeningtest eine Sensitivität von nur 27% und folgerte, dass seine Durchführung nicht sinnvoll sei (205). Vergleicht man allerdings das Blutzuckertagesprofil mit dem oralen Glukosetoleranztest, über den die Diagnosestellung erfolgt, zeigt sich auch dessen Aussagekraft eingeschränkt, 28% der Screening-Ergebnisse sind falsch positiv (10).

Das Ziel des Screeningtests ist also zunächst, Schwangere mit einer verminderten Glukosetoleranz herauszufiltern und dann strenger mit einem Blutzuckertagesprofil zu überwachen. Aus diesem Grund scheint der 50-g-Screeningtest sich mit einer Sensitivität und Spezifität von ca. 90% zu eignen. Die anderen Screening-Parameter, wie z.B. der Nüchternblutzucker, zufällige Blutzuckerbestimmungen, Fruktosamine, HbA1c/HbA1c, konnten diese Sensitivität nicht erreichen.

4.2 Diagnostik des Gestationsdiabetes

1963 führte O'Sullivan bei 753 Schwangeren eine Reihenuntersuchung mit einem oralen Glukosetoleranztest durch (170). Anhand der Ergebnisse errechnete er die erste, zweite und dritte Standardabweichung. Diese drei Gruppen setzte er in Bezug zu der Rate an postpartal aufgetretenen Glukosetoleranzstörungen. Da bereits 20 Prozent der Gruppe der zweiten Standardabweichung in einem Nachbeobachtungszeitraum von fünf Jahren einen Typ-2-Diabetes mellitus entwickelt hatten, postulierte er, dass diese Werte als Grenzwerte angesehen werden müssen. Während der darauffolgenden Jahre kam es zu deutlichen Veränderungen der Messmethodik sowie auch der Probenaufbereitung, sodass 1982 eine Konversion der Daten durch Carpenter/Coustan erfolgte. Auf Grund der Tatsache, dass damals mit der Somogyi-Nelson-Methode gemessen wurde, erfolgte ein Abzug von 5 mg/dl. Der aktuell üblichen Bestimmung der Glukosewerte aus venösem Plasma wurde durch einen Zuschlag von 14 Prozent Rechnung getragen. Gerundet ergaben sich die Grenzwerte 95/180/155 mg/dl (33). Diese Werte wurden nun von der Deutschen Diabetes Gesellschaft in ihre aktuellen Empfehlungen übernommen. Lediglich der Nüchternwert wurde von 95 auf 90 mg/dl gesenkt, da in Deutschland üblicherweise kapilläres Blut verwendet wird (56). Die Nachteile sämtlicher dieser Grenzwerte, die nämlich nur das maternale Outcome als Endpunkt berücksichtigen, blieben bestehen.

Lediglich eine Studiengruppe um Peter Weiss aus Graz bemühte sich seit Jahren, auch das fetale Outcome in die Überlegung einzubeziehen (215). Weiss untersuchte bei vielen Schwangeren die Fruchtwasserinsulinwerte und setzte diese in Korrelation zum fetalen Outcome. Auf Grund seiner Untersuchungen legte Weiss den Grenzwert für die Fruchtwasserinsulinkonzentration bei 10 μ U/ml fest und führte die Amniozentese als Standarduntersuchung bei der Betreuung von Gestationsdiabetikerinnen ein. Ausgehend von seinen Untersuchungen stellte er fest, dass bei einem Einstundenwert von 160 bis 169 mg/dl im Glukosetoleranztest 8% der Schwangeren einen Hyperinsulinismus hatten, im Bereich von 170 bis 179 mg/dl waren es 11%, d.h. zwischen 160 und 179 19% (213). Abgesehen von der in Deutschland mangelnden Akzeptanz der Amniozentese hat dieses Vorgehen einen Nachteil: In den eigenen Publikationen von Weiss zeigt er, dass die Häufigkeit fetaler Pathologien auch bei einem Hyperinsulinismus nicht so groß wie vielleicht erwartet ist. So beträgt das Risiko für eine Hypoglykämie 70%, eines Respiratory Distress Syndroms (RDS) 50% und einer fetalen Makrosomie 57% (212). Umgerechnet auf die Rate eines Hyperinsulinismus von 19% bedeutet dies, dass Kinder von Schwangeren mit einem Einstundenwert von 160 bis 179 mg/dl in 14% der Fälle eine Hypoglykämie entwickeln, in

10% ein RDS und nur in 11% eine Makrosomie. Die Zahlen machen deutlich, dass der Grenzwert von 160 mg/dl so nicht ohne weiteres gerechtfertigt werden kann.

Aber die Datenlage zum mütterlichen und fetalen Outcome ist unzureichend: In den meisten Studien ist ein iatrogener Bias (z.B. Diabetes = Sectio caesarea) zu befürchten.

Abhilfe aus diesem Dilemma soll die sog. HAPO-Studie erbringen. Für diese prospektive Multicenter-Studie sollen 25.000 Schwangere einem oralen Glukosetoleranztest unterzogen werden. Im Gegensatz zu nahezu allen verfügbaren Studien werden die Ergebnisse für die Schwangere und den Arzt geblindet. Eine Entblindung erfolgt nur, wenn die Werte so hoch sind, dass eine akute Gefährdung der Patientin zu befürchten ist. Anhand dieser Studie sollen schließlich die besten Cut-off-Werte gefunden werden (84).

Bis erste Auswertungen der HAPO-Studie vorliegen – die Studie soll Ende 2004 abgeschlossen werden – sollten unseres Erachtens aus Gründen der Vereinheitlichung die Grenzwerte von Carpenter/Coustan verwendet werden, es sei denn, eine Änderung der Werte ist wegen laufender Studien nicht möglich. Dabei ist es sinnvoll, die Daten aller Schwangeren zu sammeln, um zu einem späteren Zeitpunkt eine Auswertung hinsichtlich der Morbidität in dem Grenzbereich vorzunehmen.

Eine interessanter Aspekt ist die Frage, ob man eine Ein- oder Zweistufendiagnostik durchführen soll. Die Einstufendiagnostik wurde von den Amerikanern aufgrund ihrer Praktikabilität – die Patientin muss nicht nüchtern sein und kann den Test zu jeder beliebigen Tageszeit durchführen – propagiert. In Deutschland wäre die primäre Durchführung eines OGTT durchaus möglich, da die Schwangeren während der 24.-28. SSW mindestens einmal zum Frauenarzt zur Mutterschaftsvorsorgeuntersuchung einbestellt werden. Aufgrund einer Umfrage bei Berliner Laboratorien haben wir für die Einstufendiagnostik Kosten von € 9,33 pro Schwangere errechnet, für die Zweistufendiagnostik fallen aufgrund ca. 60% falsch positiver Resultate und damit unnötiger Nachtestung durch OGTT € 8,95 pro Schwangere an, ein ähnlicher Betrag. Nicht berücksichtigt wurden die zusätzlich anfallenden Kosten für Personal (Blutentnahme) sowie das zusätzliche (und unnötige) Arzt-Patientinnen-Gespräch bei dem falsch positiven Screeningtest. Die Kosten für die Ein- und Zweistufendiagnostik erscheinen daher miteinander vergleichbar. Die Einstufendiagnostik hat eindeutig den Vorteil, dass eine Standardisierung stattfindet (Durchführung im nüchternen Zustand) und die

Patientinnen mit falsch positiven Screeningtest-Ergebnissen nicht unnötig verunsichert werden. Vor diesem Hintergrund bevorzugen wir daher die Einstufendiagnostik.

Verschiedene Studien haben einen Einfluss der Ernährung auf den nachfolgenden OGTT gezeigt (41) (199) (101). Diejenigen Untersuchungen, die einen Einfluss der Mahlzeit auf das Ergebnis nachgewiesen haben, wurden sämtlich an Männern oder nicht schwangeren Probandinnen durchgeführt oder untersuchten extreme Unterschiede hinsichtlich der Kohlenhydratzufuhr. Die älteste und meistzitierte Studie in diesem Zusammenhang, publiziert von Conn et al., zeigte einen Einfluss der vorangehenden Ernährung. Allerdings wurde ein Kollektiv von nur neun Probanden untersucht, die drei Tage vor dem Test 20 g bzw. 300 g Kohlenhydrate täglich zu sich nehmen sollten (41). Diese extreme Kohlenhydratrestriktion wird man nur im Experiment erzeugen können.

Eine Studie untersuchte den Einfluss der Mahlzeit am Vorabend und zeigte, dass Probanden mit einer kohlenhydratarmen Ernährung höhere Werte im am darauffolgenden Tag durchgeführten oGTT hatten. Aber auch hier war das Problem, dass der empfohlene Unterschied der Kohlenhydratzufuhr (10% vs. 80%) in der Realität, d.h. bei primär gesunden Schwangeren in der industrialisierten Welt, niemals erreicht wird.

Lediglich drei Studien untersuchten den Einfluss der Ernährung bei Schwangeren. Bei der Studie von Harlass et al. wurde ein Kollektiv ohne Empfehlungen mit einer Gruppe Schwangerer verglichen, die zuvor aufgefordert worden waren, mindestens 150 g Kohlenhydrate pro Tag zu sich zu nehmen. Der Test wurde im Crossover-Design wiederholt. In diesem Setting konnte kein Unterschied der oGTT-Werte nachgewiesen werden, allerdings fehlte eine Protokollierung der aufgenommenen Nahrung (87).

In der Studie von Crowe et al. erhielten die Schwangeren einen oGTT ohne Empfehlungen und danach ein Essenspaket mit 150 g Kohlenhydraten. Auch hier wurde kein Unterschied nachgewiesen, es fehlte aber die Protokollierung vor dem ersten Test (50).

Entrekin et al. unterteilten 354 Schwangere in drei Gruppen. Die Probandinnen konnten zwischen drei verschiedenen Varianten zur diätetischen Vorbereitung des oGTT wählen. So entschieden sich 108 dafür, sich über drei Tage mit ≥ 150 g Kohlenhydratanteil an der Nahrung zu ernähren, 105 dafür, sechs Schokoriegel pro Tag zu sich zu nehmen, und 141 dafür, ihre gewohnte Ernährung fortzuführen (69). Die tatsächlich aufgenommenen Nahrungsmengen waren aber anhand der Daten nicht zu ermitteln. Zudem erfolgte keine Randomisierung, sodass ein Einfluss des ursprünglichen Essverhaltens möglich ist.

Wir untersuchten ein Kollektiv Schwangerer mit einem normalen Risiko für einen Gestationsdiabetes. Die 34 Schwangeren wurden randomisiert in einen Arm mit kohlenhydratarmer bzw. kohlenhydratreicher Ernährung in der Woche vor dem Test. Anschließend erfolgte eine Wiederholung des Versuches im Crossover-Design. Auf eine Wash-out-Phase haben wir verzichtet, da zum einen die Ernährung über vier Tage vor dem Test modifiziert wurde (Empfehlung drei Tage) und wir zum anderen einen Einfluss des höheren Schwangerschaftsalters ausschließen wollten. Die Protokollierung der Nahrung wurde mit Waagen durchgeführt. Die Auswertung erfolgte als „Intention-to-treat“ für die Auswertung der drei bis vier Tage vor dem Test; für die Berücksichtigung des letzten Tages bzw. der Mahlzeit wurden die Schwangeren nach den Ernährungsprotokollen eingeteilt. Zielvorgabe für die jeweilige Woche war ein 40%- bzw. 50%iger Kohlenhydratanteil. Um auch den Einfluss größerer Unterschiede nachweisen zu können, wurden die Schwangeren schrittweise anhand der Differenz gruppiert. In sämtlichen Auswertungen konnten wir im oGTT keinen signifikanten Unterschied finden. Insofern scheint eine Ernährungsempfehlung hinsichtlich des Kohlenhydratanteils nicht notwendig zu sein; es genügt der Ratschlag, so zu essen wie immer.

4.3 Risikogruppen für einen Gestationsdiabetes

Daraufhin empfahlen einige Autoren, lediglich Patientinnen mit Risikofaktoren einem Screening oder Belastungstest zu unterziehen (186). Zur Einschränkung des Patientinnenkollektivs wurde beispielsweise versucht, selektiv nur Frauen ≥ 25 Jahre zu screenen (171). Eine solche Auswahl erschien jedoch aufgrund der Ergebnisse, dass 29% der Gestationsdiabetikerinnen unter 25 Jahre alt sind, eher als ungeeignet (161).

Die aktualisierten Empfehlungen der American Diabetes Association versuchen, durch eine Stratifizierung nur Risikogruppen einem Screening zu unterziehen (156). Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass durch eine Selektion aufgrund von Risikofaktoren bis zu 43% der Patientinnen unerkannt bleiben (171) (141) (149) (48) (211). Zudem ist auch der Anteil Schwangerer mit keinem Risikofaktor mit etwa 10% recht gering (Metzger persönliche Mitteilung, 30.09.03). Mamsen stellte sogar fest, dass selbst bei Vorliegen von Risikofaktoren bei Gestationsdiabetikerinnen von diesen nur 50% erkannt werden, da bei der Anamnese nicht danach gefragt wird (147).

In der eigenen Untersuchung konnte diese Beobachtung bestätigt werden. Unter Einbezug von nur zwei Risikofaktoren (Alter und BMI von 25 kg/m^2) wiesen lediglich 195/1416 (13,7%) der Schwangeren keine Risikofaktoren auf. Von diesen Schwangeren hatten schließlich sechs (3,1%) einen Gestationsdiabetes. Sie wären beim Risikogruppen-Screening übersehen worden.

Die Frage nach der Häufigkeit des Gestationsdiabetes bei Mehrlingsschwangeren wird kontrovers beantwortet. In unserer Studie haben wir 89 Geminischwangere in einer 1:2-Ratio mit 178 kohlenhydratstoffwechselgesunden Schwangeren anhand der Risikofaktoren für einen Gestationsdiabetes gematcht und überprüft, ob der GDM bei den Geminischwangeren häufiger auftritt. Wir konnten feststellen, dass dies nicht der Fall ist. Erstmals beschrieben wurde in dieser Studie die häufigere Ausbildung einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie (SIH) bei Zwillingsschwangeren mit Gestationsdiabetes im Vergleich zu Zwillingsschwangeren mit normaler Glukosetoleranz (17,9% vs. 4,9%, $p = 0,048$). Die Ergebnisse erreichten gerade das Signifikanzniveau, sind aber aufgrund der Fallzahl zurückhaltend zu bewerten. Andererseits ist der Gestationsdiabetes auch bei Einlingen durch ein häufigeres Auftreten einer Präeklampsie gekennzeichnet, sodass die Ergebnisse nicht verwundern, es wurde bloß bisher noch nicht gezeigt (203).

Die Einbeziehung einer Risikostratifizierung im Zusammenhang mit dem Screening sollte eher nicht durchgeführt werden. Die Verwirrung wird vermutlich zu groß (so müsste in der gynäkologischen Praxis der Body-Mass-Index errechnet werden), und das Verfahren bringt keine weiteren Vorteile, da unter Umständen zu viele Patientinnen mit Gestationsdiabetes übersehen werden.

4.4 Laborverfahren zur Diagnostik des Gestationsdiabetes

Die von den Fachgesellschaften favorisierte Messung von Glukosewerten im Labor bringt neben der zeitlichen Verzögerung auch den Nachteil mit sich, dass es trotz Zugabe von Natriumfluorid zum Absinken der Werte kommt (42). Da die Handmessgeräte, die für diagnostische Zwecke bisher nicht zugelassen sind, qualitativ immer genauer messen, wollten wir i.S. einer Re-Evaluation die Genauigkeit ausgewählter Handmessgeräte im Vergleich zur Standardlabormethode zu evaluieren. Zudem setzten wir das zugelassene Gerät HemoCue® in unseren Untersuchungen ein. Einer der größten Störfaktoren bei der Bestimmung des Blutzuckers ist der Bediener selbst, der möglicherweise unsauber arbeitet, zu wenig Blut

aufträgt oder zu stark den Finger ausquetscht (13) (6). Zum Ausschluss dieses Faktors wurden die Messungen unserer Studie durch lediglich zwei, gut eingearbeitete Personen durchgeführt. Unsere Studie zeigte, dass die modernen Teststreifengeräte hinsichtlich Präzision, Richtigkeit und Sensitivität durchaus für den Einsatz in der Schwangerenvorsorge geeignet sind. Dabei scheint das für den klinischen Einsatz von der Deutschen Diabetes Gesellschaft empfohlene Gerät HemoCue® eher falsch niedrige Werte anzuzeigen, während die Geräte Precision Q.I.D.® der Firma Medisense®, Accu-Chek® der Firma Roche® sowie One Touch Profile® der Firma Lifescan® sehr gute Übereinstimmung mit den Referenzwerten zeigten. Die Geräte EuroFlash® und GlucoTouch® der Firma Lifescan® lagen, trotz häufigerer falsch positiver Ergebnisse, durchaus noch in einem akzeptablen Bereich. Mögliche Fehlerquellen, wie eine Verwechslung oder Verlust von Proben, konnten durch die patientennahe Messung ausgeschlossen werden. Die niedrigen Messergebnisse des HemoCue® wurden von der Firma vor Ort überprüft und diskutiert. Eine Möglichkeit liegt in der Eichung auf Vollblut, allerdings kann dieses nicht den großen Unterschied von -9% erklären. Insofern sind hier sicherlich weitere Untersuchungen notwendig. Die Studie macht darüber hinaus auch deutlich, dass klare Vorgaben hinsichtlich der zu messenden Blutfraktionen gegeben werden müssen. In den Leitlinien befinden sich zwar Vorgaben zur Frage kapilläre oder venöse Messung, die weiteren Untersuchungsmethoden werden aber nicht aufgeschlüsselt. Die Amerikaner bevorzugen die Messung im venösen Plasma, das ähnliche Werte wie das kapilläre Vollblut aufweist. Glukose kann man im kapillären Vollblut mit dem HemoCue® messen, man kann es hämolysieren oder aber deproteinisieren und dann mit der Hexokinase- oder Glukoseoxidasemethode messen. Alles ist richtig, obwohl unterschiedliche Ergebnisse mit einer Toleranz bis zu 5% erwartet werden können.

Eine grundsätzliche Frage bei der Beurteilung von Screening-Methoden ist daher auch, welches Sicherheitsniveau man erreichen möchte. Aus der bisherigen Diskussion ist klar geworden, dass es viele Uneinigkeiten hinsichtlich der Diagnostik gibt. Der von der ADA und der DDG empfohlene Einstundengrenzwert im OGTT liegt bei 180 mg/dl und damit 12,5% über dem von Weiss propagierten. Ein Variationskoeffizient von 2% – was den allgemeinen Empfehlungen für Labormethoden entspricht – bedeutet, dass ein „wahrer“ Blutzuckerwert von 140 mg/dl zwischen 133 und 146 mg/dl gemessen werden kann und diese Abweichung normal ist. Um also (fast) alle Patientinnen mit einem Wert von 140 mg/dl zu erfassen, müsste der Grenzwert auf 133 mg/dl gesenkt werden. Andererseits wird auch ein noch präziser messendes Gerät in der direkten Gegenüberstellung mit dem „Goldstandard“ geringe

Abweichungen aufweisen, die im schlimmsten Fall, wenn diese nämlich in gleicher Weise nach oben und unten streuen, zu einer Sensitivität von nur 50% führen. Dennoch wird in diesem Falle niemand bestreiten wollen, dass das Gerät präzise misst.

Insofern sollte man sich von der Vorstellung lösen, dass das zentralisierte Labor der einzige Ort für eine Glukosebestimmung ist. Es gibt keine Studien, die den Einfluss der Transportzeit, die Häufigkeit von Verwechslungen etc. auf das Messergebnis untersucht haben. Unserer Meinung nach sollten sich die Überlegungen eher auf die Möglichkeiten der Qualitätskontrolle (Zertifizierungen des Gerätes sowie des Personals, regelmäßige Eichungen) ausrichten denn auf die Vorstellung, dass man irgendwo im Lande den „richtigen“ Glukosewert bestimmen kann. Auch die in unserer Studie „schlechter“ messenden Geräte hatten keine so große Abweichung, als dass die Error-Grid-Analyse zur Auswertung benötigt worden wäre, d.h. man hätte keine Patientin mit deutlich erhöhtem Wert übersehen.

4.5 Fruchtwasserinsulin zur Diagnostik des Gestationsdiabetes

Wie eingangs erwähnt, spielte das Fruchtwasserinsulin in der Diagnostik der diabetogener Fetopathien schon immer eine besondere Rolle und wurde von vielen Autoren als Goldstandard angesehen. Wir wollten in der dargestellten Studie untersuchen, ob es einen Zusammenhang zwischen dem fetalen Abdominalumfang und der erhöhten Fruchtwasserinsulinkonzentration gibt und ob anhand des fetalen Bauchumfanges zwischen einem Niedrig- und einem Hochrisikokollektiv unterschieden werden kann. Insgesamt konnten 121 diabetische Schwangere eingeschlossen werden. Anhand der Receiver-Operator-Curve (ROC) konnte gezeigt werden, dass es in niedrigen Bereich keinen so eindeutigen Zusammenhang zwischen dem fetalen Bauchumfang und der Fruchtwasserinsulinkonzentration gab. Mittels der ROC konnte ein deutlicher Zusammenhang des fetalen Bauchumfanges ≥ 75 . Perzentile mit einem Insulinwert von ≥ 16 mU/ml errechnet werden. Alle zehn Feten mit einem Fruchtwasserinsulinwert ≥ 16 mU/ml hatten auch einen Bauchumfang ≥ 75 . Perzentile, sodass man mittels der sonographischen Messung des fetalen Bauchumfanges non-invasiv eine Hyperinsulinämie in diesem höheren Bereich ausschließen kann. Diese Erkenntnisse stimmen mit der Literatur überein. So fanden Kainer et al. ebenfalls, dass im unteren Bereich der Fruchtwasserinsulinkonzentration (< 20 mU/ml) die Korrelation zwischen dem Abdominalumfang und dem Fruchtwasserinsulinwert mäßig ist und man ein Drittel der Schwangeren mit Hyperinsulinämie nicht über den fetalen Abdominalumfang detektieren würde (118). Weiss et al. und Burkhart et al. zeigten zudem, dass mit einem

signifikanten Anstieg an neonataler Morbidität erst bei einer zwei- bis dreifachen Erhöhung der Insulinkonzentration bzw. ab einem Wert von 18 mU/ml zu rechnen ist (217) (30).

Die Messung des fetalen Bauchumfangs, die ohnehin Bestandteil der üblichen Vorsorgeuntersuchungen ist, stellt somit einen weiteren Parameter in der Beurteilung der diabetogen komplizierten Schwangerschaft dar und sollte u.U. in das Therapiekonzept einbezogen werden.

4.6 Erkenntnisse aus der Anwendung des kontinuierlich messenden Glukosesensors in der Schwangerschaft

Der kontinuierlich messende Glukosesensor (CGMS®) erlaubt einen völlig neuen Einblick in die Physiologie und Pathophysiologie des Glukosestoffwechsels unter ambulanten Bedingungen. Auch konnte ein Nutzen hinsichtlich der Therapie von Diabetikern in verschiedenen Studien gezeigt werden (83) (20) (34).

Während die Nutzung des konventionellen Blutzuckertagesprofil (BZTP) in der Diagnostik und Therapie fest etabliert ist, gibt es nur wenig Studien zum Profil bei vermeintlich kohlenhydratstoffwechselgesunden Schwangeren (19). Diese Wissenslücke wollten wir durch die dargestellte Studie schließen. Bei dieser Untersuchung ging es uns um die folgenden Fragen:

- Wie wertet man das kontinuierliche Glukoseprofil aus?
- Wie verhält sich das kontinuierliche Glukoseprofil Schwangerer mit Gestationsdiabetes im Vergleich zu dem kohlenhydratstoffwechselgesunder Schwangeren?
- Welche Unterschiede gibt es zwischen dem kontinuierlichen Glukoseprofil und dem konventionellen Blutzuckerprofil?
- Lässt sich das kontinuierliche Glukoseprofil zur Bestimmung des optimalen postprandialen Messzeitpunktes heranziehen?

Zunächst ist zu bemerken, dass es in unserem untersuchten Kollektiv von insgesamt 88 Schwangeren zu keiner Komplikation an der Einstichstelle gekommen ist. Die Messungen verliefen im Allgemeinen problemlos. Die Ausfallquote von ca. 10-14% entspricht den Ergebnissen anderer Studien und ist zumeist auf eine Dislokation der Elektrode bzw. des sehr empfindlichen Verbindungskabels zurückzuführen.



Abbildung 2 a/b. Anlage des kontinuierlich messenden Glukosesensors.



Für die erste Publikation haben wir 72 Probandinnen untersucht, davon 22 mit diätpflichtigem Gestationsdiabetes, 17 Patientinnen mit einer eingeschränkten Glukosetoleranz, 24 nicht-diabetische Schwangere sowie 9 nicht-diabetische Nichtschwangere. Die Glukosetoleranz wurde bei allen Patientinnen mittels eines oralen Glukosetoleranztests beurteilt. Alle Probandinnen führten parallel zu der 72 Stunden andauernden Messung mit dem CGMS ein Blutzuckertagesprofil (BZTP) durch. Hierfür sollte 30 Minuten präprandial sowie 120 Minuten postprandial ein Blutzuckerwert bestimmt werden, der auch zur Eichung des Gerätes

in dieses eingegeben wurde. Als Methodik der Auswertung für die CGMS-Werte haben wir den Tagesmittelwert herangezogen. Zusätzlich erarbeiteten wir eine Formel, die die hyperglykämischen Zeiten errechnete. Als Cut-off legten wir willkürlich 120 mg/dl, 140 mg/dl sowie 160 mg/dl fest, eine Einteilung, die inzwischen von anderen Studiengruppen übernommen wurde. Durch diese neuartige Einteilung war uns auch die Beurteilung der Exkursion möglich.

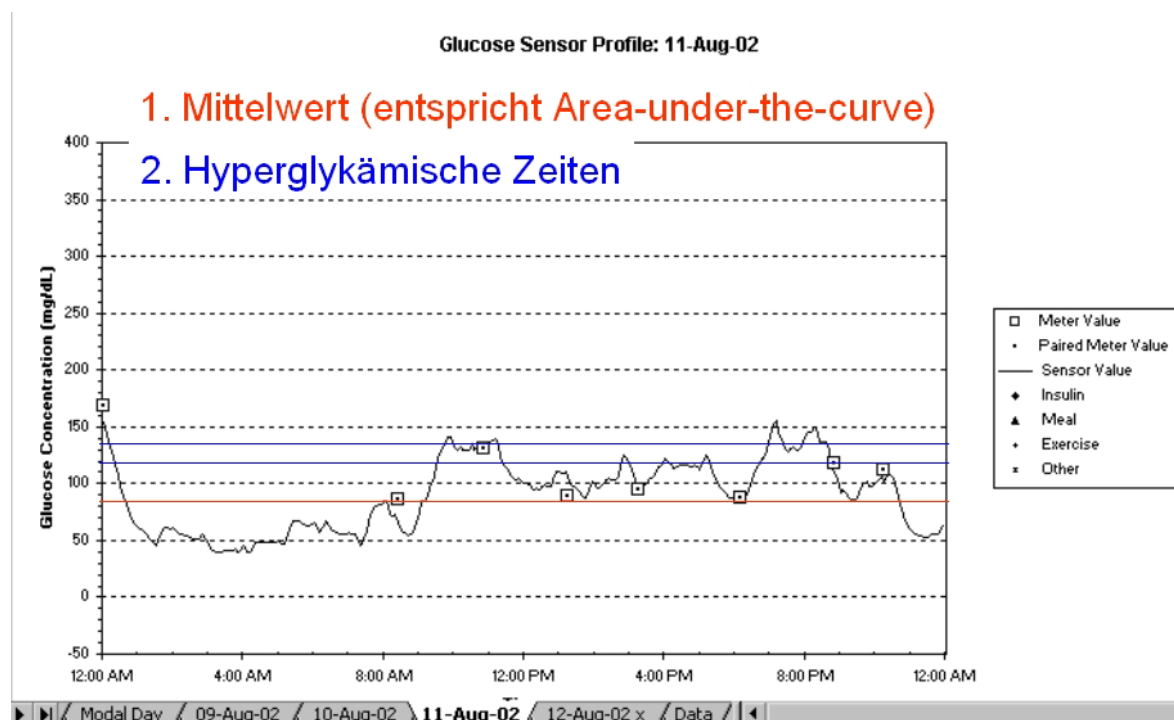


Abbildung 3. Auswertung des kontinuierlichen Glukoseprofils.

Unter Verwendung dieser neuen Messmethodik konnten wir zeigen, dass die Gestationsdiabetikerinnen höhere Werte aufwiesen als die nicht-diabetischen Schwangeren und auch die nicht-diabetischen Nichtschwangeren. Eindrucksvoll war dabei, dass im BZTP die letztere Gruppen ebenfalls so hohe Werte hatte, dass nach der derzeitigen Meinung der Fachgesellschaften eine Insulineinstellung hätte stattfinden müssen, sofern es sich um die Werte von Gestationsdiabetikerinnen gehandelt hätte. So ließ sich anhand des BZTP keine gute Differenzierung zwischen den Gruppen vornehmen, während die CGMS-Werte im Mittelwert einen signifikanten Unterschied aufwiesen. Diese Differenz wurde bei der Betrachtung der hyperglykämischen Zeiten noch deutlicher.

Eine Ursache für die geringe Übereinstimmung der CGMS-Ergebnisse und des BZTP könnte am Zeitpunkt des postprandialen Peaks liegen, der im Bereich von 60 Minuten angesiedelt war. Aufgrund der besseren internationalen Vergleichbarkeit, insbesondere für die Studien zum fetalen Bauchumfang, hatten wir unser postprandiales Messintervall von 90 Minuten auf 120 Minuten verlängert. Offensichtlich sind innerhalb dieses Bereiches, d.h. vor Erreichen der 90 Minuten hyperglykämische Phasen aufgetreten, die so unerkannt blieben.

In einer weiteren Auswertung aus dem Trial versuchten wir deshalb, den optimalen Messzeitpunkt anhand des neonatalen Ausgangs zu ermitteln. Da die Zeitintervalle für alle Mahlzeiten identisch vorgegeben werden, haben wir die postprandialen Werte der drei Hauptmahlzeiten, gemessen im 15-Minuten-Takt, addiert, um eine stabilere Basis zu bekommen. Es zeigte sich, dass es signifikante Unterschiede der Glukosewerte für die Schwangerschaftsausgangparameter Entbindungsmodus, Makrosomie sowie die neonatale Hypoglykämie von 45-105 Minuten gab. Erstmalig konnten wir so die Abhängigkeit neonataler Morbiditäten und den postprandialen glykämischen Unterschiede in derartig kurzen Zeitintervallen aufzeigen. Diese Ergebnisse ergänzen die kürzlich publizierte Studie von Parretti et al., die bei gesunden Schwangeren die Korrelation des sonographisch gemessenen fetalen Bauchumfangs mit dem postprandialen Ein- und Zweistundenwert verglichen und eine bessere Korrelation des Einstundenwertes im Vergleich zum Zweistundenwert herausfanden.

Aus Praktikabilitätsgründen empfehlen wir unseren Patientinnen nun, die Messungen zwischen 60 und 90 Minuten nach Beginn der Mahlzeit durchzuführen. Dies erlaubt auch eine rechtzeitige Zufuhr der empfohlenen Zwischenmahlzeiten.

4.7 Alternative therapeutische Ansätze beim Gestationsdiabetes

Die in Kooperation mit dem Krankenhaus Neukölln durchgeführte Studie untersuchte den Einsatz des sonographisch gemessenen fetalen Bauchumfang als Kriterium zur Insulintherapie. Eingeschlossen wurden 199 Schwangere mit Gestationsdiabetes, von denen bei 100 Schwangeren anhand des BZTP über eine Insulintherapie entschieden wurde (Kriterien s.o.) und bei 99 Schwangeren anhand des sonographisch gemessenen fetalen Bauchumfangs. Erreichte oder überstieg die Messung die 75. Perzentile für die jeweilige Schwangerschaftswoche, wurde eine Insulintherapie eingeleitet, unabhängig von den maternalen Blutzuckerwerten. Im Schwangerschaftsausgang zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, die Raten an Schnittentbindungen, neonatalen Makrosomien und der neonatalen Verlegungsrate waren gleich, wobei die Rate an Makrosomien im Vergleich zu anderen Studien bemerkenswert gering war und die ausbleibende Signifikanz auch fallzahlbedingt zustande kommen kann. Gleichfalls zu beachten ist die Tatsache, dass in der Ultraschallgruppe 40% der Patientinnen eine Insulintherapie erhielten, im Vergleich zu 30% in der Kontrollgruppe, und dass die Glukosewerte in der Ultraschallgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe waren. Dennoch zeigt die Studie, wie die fetale Biometrie

in das Therapieregime integriert werden kann. Auch wenn die Methodik nicht die Schlussfolgerung erlaubt, dass künftig nach diesem Regime zu behandeln ist, zeigt sich, dass bei normalem fetalem Wachstum möglicherweise auch höhere Blutzuckerwerte akzeptiert werden können.

5 Zusammenfassung

Der Gestationsdiabetes ist eine der häufigsten Erkrankungen in der Schwangerschaft. Der Zusammenhang zwischen den Blutzuckerwerten und der Morbidität der Schwangeren und des Kindes ist hinreichend belegt. Ebenfalls nachgewiesen ist der Nutzen einer Therapie erhöhter Blutzuckerwerte zur Verbesserung dieser Morbidität. Dennoch gibt es bemerkenswert viele klinisch relevante Fragen, die bisher nur unzureichend untersucht wurden. In der vorliegenden Arbeit werden verschiedene Studien vorgestellt, die sich mit diesen noch offenen Themenbereichen beschäftigen.

Der Gestationsdiabetes verläuft symptomarm und macht sich meist erst durch das Auftreten von Komplikationen bemerkbar. Deshalb wird seit über einem Jahrzehnt eine generelle Reihenuntersuchung mit einem Glukosetoleranztest empfohlen, die in den USA bereits seit zwei Jahrzehnten üblich ist. Stattdessen wird in Deutschland ein Urin-Stix als Screening-Methode bei allen Schwangeren bei jeder Vorsorgeuntersuchung durchgeführt.

Überraschenderweise gibt es trotz der weiten Verbreitung dieser Methodik kaum Untersuchungen zur Sensitivität bezüglich der Detektion des Gestationsdiabetes. Die hierzu publizierten Studien kommen zu dem Schluss, dass dieses Verfahren aufgrund der geringen Sensitivität nicht geeignet ist. Auch unsere Untersuchung an 1001 Schwangeren konnte zeigen, dass der Glukose-Stix als Reihenuntersuchung zur Diagnose des Gestationsdiabetes ungeeignet ist. Nicht nur, dass nur 10% aller Gestationsdiabetikerinnen eine in dieser Form getestete Glukosurie aufwiesen, erstmalig konnten wir auch einen Zusammenhang zwischen dem diastolischen Blutdruck und der Rate an Glukosurien zeigen. Durch den Urin-Stix wird in Deutschland also auch der Blutdruck getestet.

Dies erklärt sicherlich auch, warum in Deutschland in den Perinatalstatistiken eine Häufigkeit des Gestationsdiabetes von nur 0,49% festgestellt wird, während die Reihenuntersuchungen eine etwas zehnfache Häufigkeit ergeben. Demnach wird nur jede zehnte Gestationsdiabetikerin in Deutschland erkannt, bei 720.000 Geburten bedeutet dies, dass bei 36.000 Schwangeren der Gestationsdiabetes unerkannt bleibt.

Wir haben in unserem Hause seit 1993 ein Screening in Form des 50-g-Glukose-Screeningtests bei allen Schwangeren etabliert, die sich erstmalig im Rahmen der Mutterschaftsvorsorgeuntersuchungen vorstellen und noch an keinem Screening teilgenommen haben. Bei einer Zwischenauswertung konnten wir nicht nur eine hohe Akzeptanz zeigen – keine Schwangere lehnte die Teilnahme ab –, sondern auch die mit ca.

90% hohe Sensitivität und Spezifität bezogen auf den oralen Glukosetoleranztest. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Autoren. Verschiedene Studien belegen, dass die alternativen Screening-Methoden (Nüchternblutzucker, zufälliger Blutzucker, HbA1c, Fruktosamine, „standardisiertes Frühstück“ etc.) ungeeignet scheinen. Aber auch der von der American Diabetes Association präferierte 50-g-Glukose-Screeningtest blieb nicht unumstritten, so konnten mehrere Studien eine Abhängigkeit von der vorangegangenen Mahlzeit nachweisen. Auch in unserem Haus konnten wir eine Abhängigkeit von der vorangegangenen Mahlzeit sehen. Daher ist die Frage, ob die primäre Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests (OGTT) nicht praktikabler ist, durchaus diskussionswürdig. Die Amerikaner etablierten den 50-g-Glukose-Screeningtest, weil die Möglichkeit fehlte bzw. es schwierig war, die Patientinnen nüchtern einzubestellen. In Deutschland wäre die primäre Durchführung eines OGTT durchaus möglich, da die Schwangeren während der 24.-28. SSW mindestens einmal zum Frauenarzt zur Mutterschaftsvorsorgeuntersuchung einbestellt werden.

Bisher konnte kein Nachweis erbracht werden, dass die einem oGTT vorangehende Kohlenhydratzufuhr bei Schwangeren einen Einfluss auf die Ergebnisse hat. In der von uns durchgeführten Studie konnte dieses Ergebnis bestätigt werden. Im Gegensatz zu den vorhandenen Studien verwendeten wir aber detaillierte Ernährungsprotokolle. Hierdurch konnten wir auch den Einfluss der Ernährung des vorangehenden Tages sowie der vorangehenden Mahlzeit untersuchen, durch die wir keinen Einfluss fanden.

Aufgrund einer Umfrage bei Berliner Laboratorien haben wir für die Einstufendiagnostik Kosten von € 9,33 pro Schwangerer errechnet, für die Zweistufendiagnostik fallen aufgrund ca. 60% falsch positiver Resultate und damit unnötiger Nachtestung durch OGTT € 8,95 pro Schwangerer an, ein ähnlicher Betrag. Nicht berücksichtigt wurden die bei der Zweistufendiagnostik zusätzlich anfallenden Kosten für Personal (Blutentnahme) sowie das zusätzliche (und unnötige) Arzt-Patientinnen-Gespräch bei dem falsch positiven Screeningtest. Die Kosten für die Ein- und Zweistufendiagnostik erscheinen daher miteinander vergleichbar. Die Einstufendiagnostik hat eindeutig den Vorteil, dass eine Standardisierung stattfindet (Durchführung im nüchternen Zustand) und die Patientinnen mit falsch positiven Screeningtest-Ergebnissen nicht unnötig verunsichert werden. Vor diesem Hintergrund bevorzugen wir daher die Einstufendiagnostik.

Weiss aus Graz etablierte die standardmäßige Fruchtwasserpunktion bei Gestationsdiabetikerinnen, um das Risiko einer diabetogenen Fetopathie besser abschätzen zu können. Abgesehen von der in Deutschland mangelnden Akzeptanz der Amniozentese hat das Vorgehen aber einen Nachteil: Der Zusammenhang zwischen der neonatalen Morbidität und der Hyperinsulinämie eher gering.

Weiterer Diskussionspunkt ist die Etablierung allgemein akzeptierter Grenzwerte im OGTT. Die Amerikaner haben sich inzwischen auf die Grenzwerte nüchtern 90 mg/dl, ein Stunde 180 mg/dl und zwei Stunden 155 mg/dl geeinigt, wie es inzwischen auch von der Deutschen Diabetes Gesellschaft übernommen wurde. Verschiedene Studien belegen die Korrelation, insbesondere des Nüchtern- und des Einstundenwertes, zum fetalen Ausgang. Dennoch ist strittig, wo die Grenze zwischen „gesund“ und „krank“ gezogen werden soll. Auch die Studien von Weiss sind hier wenig hilfreich. Er schlussfolgerte aus seinen Daten, dass ein Grenzwert von 160 mg/dl gerechtfertigt sei, da 19% der Neugeborenen, deren Mütter einen Einstundenwert zwischen 160 und 179 mg/dl hatten, eine Hyperinsulinämie aufwiesen. Allerdings ist der Zusammenhang zwischen der Hyperinsulinämie und der neonatalen Morbidität nicht so ausgeprägt, wie bereits oben beschrieben.

Mehr Klarheit wird vielleicht die internationale HAPO-Studie bringen, bei der 25.000 Schwangere einem für Patientinnen und Untersucher verblindeten oralen Glukosetoleranztest unterzogen werden. Anhand dieser Studie sollen schließlich die besten Cut-off-Werte gefunden werden.

Auch die Risikofaktoren ermöglichen keine gute Selektion der Gestationsdiabetikerinnen. In einer eigenen Untersuchung wiesen lediglich 195/1416 (13,7%) der Schwangeren keine allgemein gültige Risikofaktoren auf. Von diesen Schwangeren hatten schließlich 6 (3,1%) einen Gestationsdiabetes, der übersehen worden wäre, wenn man sich auf die Risikofaktoren verlassen hätte.

Aufgrund erhöhter Konzentrationen an Gestagen, Östrogenen und dem humanen Plazentalaktogen wurde häufig vermutet, dass Schwangere mit Gemini eher einen Gestationsdiabetes haben müssten. Wir konnten dies in einer Matched-Pair-Studie widerlegen.

Sollte es in Deutschland zu einem generellen Screening aller Schwangerer mittels eines Glukosebelastungstests kommen, stellt sich die Frage, welche Methoden der Blutzuckerbestimmung hierfür geeignet sind. Aus diesem Grunde haben wir neue Generationen der Handmessgeräte mit unserer Referenzmethode verglichen und den

Zusammenhang mittels verschiedener statistischer Tests beschrieben. Es zeigte sich, dass verschiedene Geräte eine Sensitivität und Spezifität über 90% erreichten. Weitaus wichtiger war allerdings die Tatsache, dass es bei suffizienter Bedienung der Geräte zu keinen extremen Fehlmessungen gekommen ist. Es müssen zudem Studien durchgeführt werden, die den Einfluss der Transportzeit etc. bei Bestimmung im Zentrallabor untersuchen.

Eine mögliche Alternative zur Bestimmung der fetalen Schädigung kann die sonographische Messung des fetalen Bauchumfanges sein. Diese korreliert gut mit dem fetalen Wachstum, das wiederum im Zusammenhang mit der maternalen Hyperglykämie steht. Wir konnten zeigen, dass Feten mit einem deutlich erhöhten Fruchtwasserinsulinwert immer auch einen erhöhten Bauchumfang aufwiesen. Ein normaler Bauchumfang schloss demnach eine Hyperinsulinämie aus.

Die kontinuierliche Glukosemessung erlaubte neue Einblicke in die Physiologie und Pathophysiologie der Schwangerschaft. Nachdem wir zunächst ein Auswertungsverfahren etabliert hatten, wurden Schwangere mit und ohne Glukosetoleranzstörung mit Hilfe des neuartigen Gerätes untersucht. Es zeigte sich, dass das CGMS eine deutlich bessere Differenzierung zwischen den Gesunden und den Schwangeren mit eingeschränkter Glukosetoleranz ermöglichte, dies im Gegensatz zum konventionellen Blutzuckertagesprofil. Eine Ursache für die geringe Übereinstimmung der CGMS-Ergebnisse und des BZTP könnte am Zeitpunkt des postprandialen Peaks liegen, der im Bereich von 60 Minuten angesiedelt war. Aufgrund der besseren internationalen Vergleichbarkeit, insbesondere für die Studien zum fetalen Bauchumfang, hatten wir unser postprandiales Messintervall von 90 Minuten auf 120 Minuten verlängert. Offensichtlich sind in diesem Bereich deutlich hyperglykämische Phasen aufgetreten, die so unerkannt blieben.

In einer weiteren Auswertung untersuchten wir den Zusammenhang zwischen der mütterlichen sowie der neonatalen Morbidität und den einzelnen postprandialen Messzeitpunkten. Es zeigte sich, dass es signifikante Unterschiede der Glukosewerte für die Schwangerschaftsausgangparameter Entbindungsmodus, Makrosomie, neonatale Hypoglykämie, fetale Verlegungsrate im postprandialen Zeitintervall von 45-105 Minuten gab. Erstmals konnten wir so die Assoziation zwischen neonatalen Morbiditäten und den einzelnen postprandialen Glukosekonzentrationen nachweisen. Diese Ergebnisse ergänzen die kürzlich publizierte Studie von Parretti et al., die bei gesunden Schwangeren die Korrelation des sonographisch gemessenen fetalen Bauchumfanges mit dem postprandialen Ein- und

Zweistundenwert verglichen und eine bessere Korrelation des Einstundenwertes im Vergleich zum Zweistundenwert herausfanden.

Diese Ergebnisse passen auch zu einer in Kooperation mit dem Krankenhaus Neukölln durchgeführten Studie, bei der sich zeigte, dass der Schwangerschaftsausgang von Schwangeren, die bei erhöhten Blutzuckerwerten mit Insulin therapiert wurden, dem von Schwangeren, die nur bei Überschreiten des fetalen Bauchumfanges eine Insulineinstellung erfuhren, entspricht.

Unsere Untersuchungen haben zu verschiedenen Fragestellungen in der Diagnostik und auch Therapie des Gestationsdiabetes Antworten geliefert, aber auch weitere aufgeworfen. So prüfen wir derzeit in einer weiteren, drittmittelgeförderten Studie, wie sich die Ergebnisse des CGMS im Schwangerschaftsverlauf ändern und inwieweit Zusammenhänge mit dem fetalen Wachstum sowie den verschiedenen Hormonen bestehen. Wir hoffen, dass uns auch diese Untersuchungen helfen, die pathophysiologischen Zusammenhänge des „fetal Programming“ besser zu verstehen.

6 Terminologie

6.1 Gestationsdiabetes

Als Gestationsdiabetes mellitus (GDM) bezeichnet man einen Diabetes, der erstmalig während der Schwangerschaft erkannt wird. Ein „reiner“ Gestationsdiabetes verschwindet danach zunächst. Patientinnen, die einen Gestationsdiabetes gehabt haben, haben ein deutlich erhöhtes Risiko für das spätere Auftreten eines Typ-2-Diabetes mellitus. Die Diagnose des Gestationsdiabetes wird über einen oralen Glukosetoleranztest gestellt, bei dem zwei von drei Werten (nüchtern/1 h/2 h nach Glukosebelastung) erhöht sein müssen.

6.2 Impaired Glucose Tolerance

Als Impaired Glucose Tolerance (IGT) bezeichnet man das Auftreten erhöhter Blutzuckerwerte, die aber noch nicht zur Diagnose „Diabetes“ bzw. „Gestationsdiabetes“ führen. In der Schwangerschaft spricht man von einer IGT, wenn nur ein Wert im oralen Glukosetoleranztest erhöht ist. Schwangere mit einer IGT haben ein erhöhtes Risiko, einen Gestationsdiabetes zu entwickeln. Der maternale und neonatale Schwangerschaftsausgang ist bei diesen Patientinnen ebenfalls mit einem erhöhten Risiko assoziiert.

6.3 Oraler Glukosetoleranztest (OGTT)

Der orale Glukosetoleranztest sollte nach mindestens achtstündiger Nahrungskarenz durchgeführt werden. Im Allgemeinen wird der Test mit 75 g Glukose durchgeführt, die die Patientin nach einer Nüchternblutzuckerbestimmung innerhalb von fünf Minuten trinken muss. Nach ein und zwei Stunden erfolgt eine erneute Blutzuckerbestimmung. Bei Überschreiten von zwei oder drei Grenzwerten ist die Diagnose „Gestationsdiabetes“ gesichert. Bei Überschreiten nur eines Grenzwertes spricht man von einer „Impaired Glucose Tolerance“.

6.4 Kontinuierliche Glukosemessung (CGMS®)

Die kontinuierliche Glukosemessung war bisher nur unter stationären Bedingungen mittels eines Biostators möglich. Mit Einführung des ersten in Serie produzierten Glukosesensors CGMS® (Continuous Glucose Monitoring System®) der Firma Minimed® (jetzt

MedtronicMinimed®) sind erstmals Studien möglich, die die eine Beurteilung der kontinuierlichen Glukosemessung unter ambulanten Bedingungen ermöglichen.

7 Abkürzungsverzeichnis

ADA	American Diabetes Association
BE	Broteinheit (12 g Kohlenhydrate)
BZTP	Blutzuckertagesprofil
CGMS	Continuous Glucose Monitoring System
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
FFS	freie Fettsäuren
GDM	Gestational Diabetes Mellitus
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
IGT	Impaired Glucose Tolerance
KH	Kohlenhydrat(e)
KHE	Kohlenhydrateinheit (10 g Kohlenhydrate)
OAD	Orale Antidiabetika
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PCOS	Polyzystisches-Ovar-Syndrom
POCT	Point-of-care-testing
SSW	Schwangerschaftswoche

8. Literaturverzeichnis

- [1] American Diabetes Association (2002): Gestational Diabetes Mellitus, *Diabetes Care* 25 [Suppl. 1], pp. S94-96.
- [2] Deutsche Diabetes Gesellschaft (2001): Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes, <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de>, Juni 2001
- [3] O'Sullivan JB, Mahan CM (1964): Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy, *Diabetes* 13, pp. 278-285.
- [4] Carpenter MW, Coustan DR (1982): Criteria for screening tests for gestational diabetes, *Am J Obstet Gynecol* 144, pp. 768-773.
- [5] Sacks DA, Abu-Fadil S, Karten GJ, Forsythe AB, Hackett JR (1987): Screening for gestational diabetes with the one-hour 50-g glucose test, *Obstet Gynecol* 70, pp. 89-93.
- [6] Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (1999): Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen.
- [7] Berkus MD, Langer O (1993): Glucose tolerance test: degree of glucose abnormality correlates with neonatal outcome, *Obstet Gynecol* 81, pp. 344-348.
- [8] Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O (2000): A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus, *N Engl J Med* 343, pp. 1134-1138.
- [9] Langer O, Brustman L, Anyaegbunam A et al (1989): Glycemic control in gestational diabetes mellitus - how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age?, *Am J Obstet Gynecol* 161, pp. 646-653.
- [10] Hod M, Rabinerson D, Kaplan B, Peled Y, Bar J, Shindel B, Merlob P, Ovadia J, Neri A. . 1996;75:809-15. (1996): Perinatal complications following gestational diabetes mellitus how 'sweet' is ill?, *Acta Obstet Gynecol Scand* 75, pp. 809-815.
- [11] Weiss PA, Walcher W, Scholz HS (1999): Der vernachlässigte Gestationsdiabetes: Risiken und Folgen, *Gebh Frauenheilk* 59, pp. 535-544.
- [12] Kjos SL (2000): Postpartum care of the woman with diabetes, *Clin Obstet Gynecol* 43, pp. 75-86.
- [13] Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L (2002): Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin, *Hum Reprod* 17, pp. 2858-2864.
- [14] Suhonen L, Teramo K (1993): Hypertension and pre-eclampsia in women with gestational glucose intolerance, *Acta Obstet Gynecol Scand* 72, pp. 269-272.
- [15] Cousins L (1987): Pregnancy complications among diabetic women: review 1965-1985, *Obstet Gynecol Surv* 42, pp. 140-149.
- [16] Goldman M, Kitzmiller JL, Abrams B, Cowan RM, Laros RK Jr. (1991): Obstetric complications with GDM. Effects of maternal weight, *Diabetes* 40 [Suppl. 2], pp. 79-82.
- [17] Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JWK, Farine D, Cohen HR et al (1995): Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project, *Am J Obstet Gynecol* 173, pp. 14-56.
- [18] Efendic S, Hanson U, Persson B, Wajngot A, Luft R (1987): Glucose tolerance, insulin release, and insulin sensitivity in normal-weight women with previous gestational diabetes mellitus, *Diabetes* 36, pp. 413-419.
- [19] O'Sullivan JB (1991): Diabetes mellitus after GDM, *Diabetes* 29 [Suppl. 2], pp. 131-135.
- [20] Coustan DR (1993): Gestational diabetes, *Diabetes Care* 16 [Suppl. 3], pp. 8-15.
- [21] Metzger BE, Cho NH, Roston SM, Radvany R (1993): Prepregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus, *Diabetes Care* 16, pp. 1598-1605.

- [22] Greenberg LR, Moore TR, Murphy H (1995): Gestational diabetes mellitus: antenatal variables as predictors of postpartum glucose intolerance, *Obstet Gynecol* 86, pp. 97-101.
- [23] Kaufmann RC, Schleyhahn FT, Huffman DG, Amankwah KS (1995): Gestational diabetes diagnostic criteria: long-term maternal follow-up, *Am J Obstet Gynecol* 172, pp. 621-625.
- [24] Henry OA, Beischer NA (1991): Long-term implications of gestational diabetes for the mother, *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 5, pp. 461-483.
- [25] Dornhorst A, Rossi M (1998): Risk and Prevention of type 2 diabetes in women with gestational diabetes, *Diabetes Care* 21 [Suppl. 2], pp. B43-49.
- [26] Buchanan TA, Xiang AH, Kjos SL, Trigo E, Lee WP, Peters RK (1999): Antepartum predictors of the development of type 2 diabetes in Latino women 11-26 months after pregnancies complicated by gestational diabetes, *Diabetes* 48, pp. 2430-2436.
- [27] Hopp H, Vollert W, Ragosch V et al. (1996): Indications and results of insulin therapy for gestational diabetes mellitus, *J Perinat Med* 24, pp. 521-530.
- [28] Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K (1996): Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? Toronto Trihospital Gestational Diabetes Investigators, *JAMA* 275, pp. 1165-1170.
- [29] O'Sullivan JB, David C, Mahan CM, Dandrow RV (1973): Gestational diabetes and perinatal mortality rate, *Am J Obstet Gynecol* 116, pp. 901-904.
- [30] Van Assche FA, Holemans K, Aerts L (2001): Long-term consequences for offspring of diabetes during pregnancy, *Br Med Bull* 60, pp. 173-182.
- [31] Leikin EL, Jenkins JH, Pomerantz GA, Klein L (1987): Abnormal glucose screening tests in pregnancy: a risk factor for fetal macrosomia, *Obstet Gynecol* 69, pp. 570-573.
- [32] Hod M, Merlob P, Friedman S, Schoenfeld A, Ovadia J (1991): Gestational diabetes mellitus. A survey of perinatal complications in the 1980s, *Diabetes* 40 [Suppl.2], pp. 74-78.
- [33] Carlson KS, Smith BT, Post M, et al (1984): Insulin acts on the fibroblast to inhibit glucocorticoid stimulation of lung maturation, *J Appl Physiol* 57, pp. 1577-1579.
- [34] Vogel M (1973): Proceedings: Morphological equivalents of respiratory and nutritive placenta Insufficiency, *Arch Gynakol* 214, pp. 224-226.
- [35] Wigglesworth S, Singer D (1998): Textbook of fetal and perinatal pathology, 2. ed., Science, Blackwell, Ed.
- [36] Hultquist GT, Olding LB (1975): Pancreatic-islet fibrosis in young infants of diabetic mothers, *Lancet* 2, pp. 1015-1016.
- [37] Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA (1995): Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism, *Diabetes Care* 18, pp. 611-617.
- [38] Silverman BL, Rizzo T, Green OC, Cho NH, Winter RJ, Ogata ES, Richards GE, Metzger BE (1991): Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes*. 1991 Dec;40 Suppl 2:121-5., *Diabetes* 40 [Suppl. 2], pp. 121-125.
- [39] Dabelea D, Knowler WC, Pettitt DJ (2000): Effect of diabetes in pregnancy on offspring: follow-up research in the Pima Indians, *J Matern Fetal Med* 9, pp. 83-88.
- [40] Coustan DR, Imrah J (1984): Prophylactic insulin treatment of gestational diabetes reduces the incidence of macrosomia, operative delivery and birth trauma, *Am J Obstet Gynecol* 150, pp. 836-842.
- [41] Reece EA, Homko CJ (2000): Why do diabetic women deliver malformed infants?, *Clin Obstet Gynecol* 43, pp. 32-45.
- [42] Cordero L, Landon MB (1993): Infant of the diabetic mother, *Clin Perinat* 20, pp. 635-648.

- [43] Weiss PA, Walcher W, Scholz HS (1998): Klinische Bedeutung des Geburtsgewichts bei Diabetes mellitus, *Gynäkologe* 31, pp. 58-67.
- [44] Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN et al (1994): Use of ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes, *Diab Care* 17, pp. 275-283.
- [45] Green OC, Winter RJ, Depp R et al (1987): Fuel-mediated teratogenesis: prospective correlations between anthropometric development in childhood and antepartum maternal metabolism (Abstract), *Clin Res* 35, p. 657a.
- [46] Pettitt DJ, Knowler WC, Bennett PH, Aleck KA, Baird HR (1987): Obesity in offspring of Pima indian women despite normal birth weight, *Diab Care* 10, pp. 76-80.
- [47] Metzger BE, Silverman BL, Freinkel N, Dooley SL, Ogata ES, Green OC (1990): Amniotic fluid insulin as a predictor of obesity, *Arch Dis Child Suppl* 10, pp. 1050-1052.
- [48] Vohr BR, McGarvey ST, Coll CG (1995): Effects of maternal gestational diabetes and adiposity on neonatal adiposity and blood pressure, *Diabetes Care* 17, pp. 467-475.
- [49] Kuhl C, Hornnes PJ, Andersen O (1985): Etiology and pathophysiology of gestational diabetes mellitus, *Diabetes* 34 [Suppl. 2], pp. 66-70.
- [50] Freinkel N, Metzger BE, Phelps RL, Dooley SL, Ogata ES, Radvany RM, Belton A (1985): Gestational diabetes mellitus. Heterogeneity of maternal age, weight, insulin secretion, HLA antigens, and islet cell antibodies and the impact of maternal metabolism on pancreatic B-cell and somatic development in the offspring, *Diabetes* 34, pp. 1-7.
- [51] Weiss PA, Walcher W, Scholz HS (1988): Gestational diabetes: A survey and the Graz approach to diagnosis and therapy, Weiss PAM, Coustan DR, *Gestational diabetes* pp. 1-55, Springer-Verlag, Wien.
- [52] Berkus MD, Stern MP, Braxton DM, Mitchell BD, Abashawl A, Langer O (1990): Relationship between glucose levels and insulin secretion during glucose challenge test, *Am J Obstet Gynecol* 163, pp. 1818-1822.
- [53] Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, Sims EAH (1993): Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes., *Am Physiol Soc*, pp. E60-E67.
- [54] Baldwin S, Chung T, Rogers M, Chard T, Wang HS (1992): Insulin-like growth factor-binding protein-1, glucose tolerance and fetal growth in human pregnancy, *J Endocrinol* 136, pp. 319-325.
- [55] Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA (1989): Maternal age and screening for gestational diabetes: a population based study, *Obstet Gynecol* 73, pp. 557-561.
- [56] Langer O (1993): Management of gestational diabetes, *Clin Perinat* 20, pp. 603-607.
- [57] Engelau MM, Herman WH, Smith PJ, German RR, Aubert RE (1995): The epidemiology of diabetes and pregnancy in the U.S., 1988, *Diab Care* 18, pp. 1029-1033.
- [58] Höß C, Kolben M, Kohl A, Thurmayer GR, Schneider KTM (1997): Adipositas in der Schwangerschaft: ein Risiko für Mutter und Kind, *Gebh Frauenheilk* 57, pp. 277-281.
- [59] Moses RG, Shand JL, Tapsell LC (1997): The recurrence of gestational diabetes: Could dietary differences in fat intake be an explanation?, *Diab Care* 11, pp. 1647-1650.
- [60] Green JR, Pawson IG, Schumacher LB, Perry J, Kretschmer N (1990): Glucose intolerance in pregnancy: Ethnic variation and influence of body habitus, *Am J Obstet Gynecol* 163, pp. 86-92.
- [61] Dooley SL, Metzger BE, Cho NH (1991): Gestational diabetes mellitus. Influence of race on disease prevalence and perinatal outcome in a U.S. population, *Diabetes* 40, pp. 25-29.
- [62] Bühling KJ, Stein U, Dudenhausen J (1998): Evaluation des 50g-Glukose-Screeningtests an 1416 Schwangeren, *Gebh Frauenheilk* 58, pp. 100-109.

- [63] Deutsche Diabetes Gesellschaft (1992): Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft- Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes
- [64] Weiss PA, Haeusler M, Kainer F, Purstner P, Haas J (1998): Toward universal criteria for gestational diabetes: relationships between seventy-five and one hundred gram glucose loads and between capillary and venous glucose concentrations, *Am J Obstet Gynecol* 178, pp. 830-835.
- [65] Bühling KJ, Dudenhausen JW (2000): Ein Risiko für Mutter und Kind, *Berliner Ärzte* 2, pp. 15-17.
- [66] Tallarigo L, Giampietro O, Penno G et al (1986): Relation of Glucose Tolerance to Complications of Pregnancy in Nondiabetic Women, *N Engl J Med* 315, pp. 989-992.
- [67] Hadden DR, et al (2002): The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: a work in progress. *Diabetologia* 2002;45, Suppl. 2: A 294, *Diabetologia* 45 [Suppl. 2], p. A 294.
- [68] Metzger BE, Coustan DR (1998): Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus, *Diab Care* 21 [Suppl. 2], pp. B161-167.
- [69] Conn JW (1940): Interpretation of the glucose tolerance test: necessity of standard preparatory diet, *Am J Med Sci* 199, pp. 555-564.
- [70] Wilkerson HL, Harris H, Kaufman M, McCuistion AC, Francis JO (1960): Diagnostic evaluation of the oral glucose tolerance test in nondiabetic subjects after various levels of carbohydrate intake, *N Engl J Med* 262, pp. 1047-1053.
- [71] Committee on Statistics of the American Diabetes Association (1969): Standardization of the oral glucose tolerance test, Report of the committee on statistics of the American Diabetes Association, *Diabetes* 18, pp. 299-307.
- [72] National Diabetes Data Group (1979): Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance, *Diabetes* 28, pp. 1039-1057.
- [73] WHO-study-group (1985): Diabetes mellitus, report of WHO-study-group. No 727, Genf, WHO
- [74] Workshop Conference (1985): Summary and Recommendations of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus, *Diabetes* 34, pp. 123-126.
- [75] Kaneko T, Wang PY, Tawata M, Sato A (1998): Low carbohydrate intake before oral glucose-tolerance tests, *Lancet* 352, p. 289.
- [76] Wang PY, Kaneko T, Wang Y, Tawata M, Sato A (1999): Impairment of glucose tolerance in normal adults following a lowered carbohydrate intake, *Tohoku J Exp Med* 189, pp. 59-70.
- [77] Straznicky NE, O'Callaghan CJ, Barrington VE, Louis WJ (1999): Hypotensive effect of low-fat, high-carbohydrate diet can be independent of changes in plasma insulin concentrations, *Hypertension* 34, pp. 580-585.
- [78] Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N (1990): Accelerated starvation in late pregnancy: a comparison between obese women with and without gestational diabetes mellitus, *Am J Obstet Gynecol* 162, pp. 1015-1020.
- [79] Boden G (1996): Fuel metabolism in pregnancy and in gestational diabetes mellitus, *Obstet Gynecol Clin North Am* 23, pp. 1-10.
- [80] Harlass FE, McClure GB, Read JA, Brady K (1991): Use of a standard preparatory diet for the oral glucose tolerance test. Is it necessary?, *J Reprod Med* 36, pp. 147-150.
- [81] Crowe SM, Mastrobattista JM, Monga M (2000): Oral glucose tolerance test and the preparatory diet, *Am J Obstet Gynecol* 182, pp. 1052-1054.
- [82] Entrekkin K, Work B, Owen J (1998): Does a high carbohydrate preparatory diet affect the 3-hour oral glucose tolerance test in pregnancy?, *J Matern Fetal Med* 7, pp. 68-71.

- [83] Burkhart W, Holzgreve W, Dame WR, Schneider HPG (1986): Antenatal assessment of fetal outcome in pregnant diabetics, *J Perinat Med* 14, pp. 293-297.
- [84] Crombach G, Hammerschmidt C, Schmitz-Röckerath B (1996): Relationship between amniotic fluid insulin and maternal blood glucose concentration in patients with carbohydrate intolerance during pregnancy, *J Perinat Med* 24, pp. 77-84.
- [85] Woltmann W (1998): Insulin, C - Peptide und IGF 1 im Fruchtwasser stoffwechselgesunder Schwangeren, Dissertation der Medizinischen Fakultät der Freien Universität zu Berlin, akademos Wissenschaftsverlag.
- [86] Susa JB, Schwartz R (1985): Effects of hyperinsulinemia in the primate fetus, *Diabetes* 34 [Suppl. 2].
- [87] Miodovnik M, Skillman C, Holroyde JC, Butler JB, Wendel JS, Siddiqi TA (1985): Elevated maternal glycohemoglobin in early pregnancy and spontaneous abortion among insulin-dependent diabetic women, *Am J Obstet Gynecol* 153, pp. 439-442.
- [88] Key TC, Giuffrida R, Moore TR (1987): Predictive value of early pregnancy glycohemoglobin in the insulin-treated diabetic patient, *Am J Obstet Gynecol* 156, pp. 1096-1100.
- [89] Bochner CJ, Medearis AL, Williams J 3rd, Castro L, Hobel CJ, Wade ME (1987): Early third-trimester ultrasound screening in gestational diabetes to determine the risk of macrosomia and labor dystocia at term, *Am J Obstet Gynecol* 157, pp. 703-708.
- [90] Weeks JW, Major CA, de Veciana M, Morgan MA (1994): Gestational diabetes: does the presence of risk factors influence perinatal outcome?, *Am J Obstet Gynecol* 171, pp. 1003-1007.
- [91] McLaren RA, Puckett JL, Chauhan SP (1995): Estimators of birth weight in pregnant women requiring insulin: a comparison of seven sonographic models, *Obstet Gynecol* 85, pp. 565-569.
- [92] Persson B, Hanson U (1998): Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus, *Diab Care* 21 [Suppl 2], pp. B79-84.
- [93] Ogata ES, Sabbagha R, Metzger BE, Phelps RL, Depp R, Freinkel N (1980): Serial ultrasonography to assess evolving fetal macrosomia. Studies in 23 pregnant diabetic women, *JAMA* 243, pp. 2405-2408.
- [94] Kainer F, Weiss PAM, Hüttner U, Haas J (1997): Ultrasound growth parameters in relation to levels of amniotic fluid insulin in women with diabetes type I, *Early Hum Dev* 49, pp. 113-121.
- [95] Hüttner U, Kainer F, Weiss PA, Haas J (1997): Fetal ultrasound biometry and amniotic fluid insulin concentration in pregnant diabetic patients, *Gynakol-Geburtshilfliche-Rundsch* 37, pp. 21-24.
- [96] Weiss PA (2002): *Diabetes und Schwangerschaft*, Springer, Heidelberg.
- [97] Kleinwechter H (2000): The government sponsored model project Gestational diabetes (GDM) Schleswig-Holstein: Prevalence and foetal outcome in unselected pregnant women following the successful implementation of screening for GDM, *Diabetologia* 43 [Suppl. 1], p. A 56.
- [98] Weiss PA (2002): *Diabetes und Schwangerschaft*, Springer, Heidelberg.
- [99] Parretti E, Mecacci F, Papini M, Cioni R, Carignani L, Mignosa M, La Torre P, Mello G (2001): Third-Trimester Maternal Glucose Levels From Diurnal Profiles in Nondiabetic Pregnancies, *Diabetes Care* 24, pp. 1319-1323.
- [100] Brehm R, Janisch H (1968): Latent diabetes, pregnancy and high birth weight, *Wien Klin Wochenschr* 80, pp. 113-116.
- [101] Heisig N (1975): Pregnancy glycosuria, *Dtsch Med Wochenschr* 100, pp. 1298-1303.
- [102] Drexel H, Sailer S (1980): Kinetics of glucose handling in renal glucosuria during pregnancy, *Klin Wochenschr* 58, pp. 1299-1306.

- [103] Kurtzman NA, Pillay VK (1973): Renal reabsorption of glucose in health and disease, *Arch Intern Med* 131, pp. 901-904.
- [104] Godel E (1973): Prediabetic state and pregnancy, *Zentralbl Gynakol* 95, pp. 1793-1805.
- [105] Schröder W, Glycosuria in pregnancy. *Gynakologe*. 1991 Aug; 24(4): 228-9. (1991): Glycosuria in pregnancy, *Gynäkologe* 24, pp. 228-229.
- [106] Allen E (1939), *Am J Obstet Gynecol* 83, p. 982.
- [107] Gilbert JAL, Dunlop DM (1949), *Br Med J* 1, p. 48.
- [108] Sims EA (1968): Renal function in normal pregnancy, *Clin Obstet Gynecol* 11, pp. 461-472.
- [109] Lind T, Hytten FE (1972): The excretion of glucose during normal pregnancy, *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 79, pp. 961-965.
- [110] Mather HM, Oakley NW (1982): Symptomless abnormalities: Asymptomatic glycosuria, *Br J Hosp Med* April, pp. 354-357.
- [111] Cunningham FG, MacDonald PC, Grant NF (1989): *Williams Obstetrics* 149, 18. ed., Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut.
- [112] Davison JM, Sprott MS, Selkon JB (1984): The effect of covert bacteriuria in schoolgirls on renal function at 18 years and during pregnancy, *Lancet* 2, pp. 651-655.
- [113] Davison JM, Hytten FE (1975): The effect of pregnancy on the renal handling of glucose, *Br J Obstet Gynaecol* 82, pp. 374-381.
- [114] Fine J (1967): Glycosuria of pregnancy, *Br Med J* 1, pp. 205-210.
- [115] Feige A, Mitzkat HJ (1977): Glycosuria in pregnancy, *Med Klin* 72, pp. 240-246.
- [116] Mortensen H, Molsted-Pedersen L, Schmolker L, Olesen H (1985): Reference intervals for urinary glucose in pregnancy, *Scand J Clin Lab Invest* 44, pp. 409-412.
- [117] Olesen H, Mortensen H, Molsted-Pedersen L (1983): More on reliability of reagent-strip urinalyses for glucose, *Clin Chem* 29, p. 212.
- [118] Penning W, Dittmar F (1965): Diabetes mellitus und Schwangerschaft. Erfahrungen bei der Betreuung gravider Diabetikerinnen, *Med Klin* 60, p. 1929.
- [119] Schmidt FH (1973): Fehlerquellen bei der quantitativen und qualitativen Harnzuckerbestimmung, *Diagnostik* 6, p. 250.
- [120] Acland JD, Clayton H, Mitchell B (1960): Reproducibility of a glucose tolerance test, *J Appl Physiol* 17, pp. 119-122.
- [121] McDonald GW, Fisher GF, Burnham C (1965): Reproducibility of the oral glucose tolerance test, *Diabetes* 14, pp. 473-480.
- [122] Sacks DA, Abu-Fadil S, Greenspoon JS, Fotheringham N (1989): How reliable is the fifty-gram, one-hour glucose screening test?, *Am J Obstet Gynecol* 161, pp. 642-645.
- [123] Jovanovic L, Peterson CM (1985): Screening for gestational diabetes. Optimum timing and criteria for retesting, *Diabetes* 34 [Suppl. 2], pp. 21-23.
- [124] Benjamin F, Wilson SJ, Deutsch S, Seltzer VL, Droesch K, Droesch J (1986): Effect of advancing pregnancy on the glucose tolerance test and on the 50-g oral glucose load screening test for gestational diabetes, *Obstet Gynecol* 68, pp. 362-365.
- [125] Watson WJ (1989): Serial changes in the 50-g oral glucose test in pregnancy: implications for screening, *Obstet Gynecol* 74, pp. 40-43.
- [126] Espinosa de los Monteros A, Parra A, Carino N, Ramirez A (1993): The reproducibility of the 50-g, 1-hour glucose screen for diabetes in pregnancy, *Obstet Gynecol* 82, pp. 515-518.
- [127] Van Turnhout EW, Lotgering FK, Wallenburg HCS (1994): Poor sensitivity of the fifty-gram one-hour glucose screening test for hyperglycemia, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 53, pp. 7-10.
- [128] Backx CJM, Lotgering FK, Cornelis H, Wallenburg S (1989): Oral glucose tolerance test is a poor predictor of hyperglycemia during pregnancy, *J Perinat Med* 17, pp. 253-257.

- [129] Hooper DW (1996): Detecting GD and Preeclampsia. Effectiveness of Routine Urine Screening for Glucose and Protein, *J Reprod Med* 41, pp. 885-888.
- [130] Bühling KJ, Dudenhausen JW (2002): Teststreifenanalyse und Harnsediment, *Dtsch Med Wochenschr* 161, p. 1718.
- [131] Graves WK, Neff R, Mark P (1967): Altered glucose metabolism in pregnancy. Its determination and fetal outcome, *Am J Obstet Gynecol* 98, pp. 602-608.
- [132] Hadden DR, Harley JM, Kajtar TJ, Montgomery DA (1971): A prospective study of three tests of glucose tolerance in pregnant women selected for potential diabetes with reference to the foetal outcome, *Diabetologia* 7, pp. 87-93.
- [133] Engelhardt W (1974): Hydramnios and glucose tolerance: the incidence of hydramnios in 461 pregnant patients suspected of diabetes correlated to glucose tolerance, *Gebh Frauenheilk* 34, pp. 851-856.
- [134] Pehrson SL (1974): A study of the relationship between some prediabetic stigmas, glucose tolerance in late pregnancy and the birthweight of the children, *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 33, pp. 1-152.
- [135] Semmler K, Semmler S, Steindel E, Lambeck M, Minkwitz HG (1990): Early detection of diabetes in pregnancy--a factor for reducing perinatal mortality and morbidity, *Zentralbl Gynakol* 112, pp. 697-705.
- [136] Ratzmann KP (1994): Screening studies in diagnosis of diabetes. Do they still have practical value? . 1994 Apr 20; 112(11): 150-3, *Fortschr Med* 112, pp. 150-153.
- [137] Mamsen A, Ljungstrom B, Klebe JG (1990): Screening of potential diabetic patients with fasting plasma glucose and oral glucose tolerance test, *Zentralbl Gynakol* 112, pp. 1469-1475.
- [138] Kristiansen JL, Kierkegaard O (1992): Screening for gestational diabetes in Denmark, *Ugeskr Laeger* 154, pp. 2831-2832.
- [139] Agardh CD, Aberg A, Norden NE (1996): Glucose levels and insulin secretion during a 75 g glucose challenge test in normal pregnancy, *J Intern Med* 240, pp. 303-309.
- [140] Wolff C, Verlohren HJ, Arlt P, Mechmedowa F, Kripylo C, Wetzler C (1987): The fate of patients with diabetes in pregnancy--classification of gestational diabetes following the completion of pregnancy, *Zentralbl Gynakol* 109, pp. 88-97.
- [141] Feige A, Feige-Bruhns R (1977): Diabetes detection diagnosis in pregnancy, *Med Monatsschr* 31, pp. 60-65.
- [142] Auinger W (1970): Effect of prophylactic measures in pregnant women suspected of prediabetes, *Wien Klin Wochenschr* 82, pp. 889-891.
- [143] Drury MI, Timoney FJ (1970): Latent diabetes in pregnancy, *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 77, pp. 24-28.
- [144] Jackson WP, Coetzee EJ (1979): Glycosuria as an indication for glucose tolerance testing during pregnancy, *S Afr Med J* 56, pp. 921-923.
- [145] O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Danchrow RV (1973): Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet. Gynecol.* 1973; 116: 895-900., *Am J Obstet Gynecol* 116, pp. 895-900.
- [146] Lavin JP Jr. (1985): Screening of high-risk and general populations for gestational diabetes. Clinical application and cost analysis, *Diabetes* 34 [Suppl 2], pp. 24-27.
- [147] Marquette GP, Klein VR, Niebyl JR (1985): Efficacy of screening for gestational diabetes, *Am J Perinat* 2, pp. 7-9.
- [148] Jowett NI, Samanta AK, Burden AC (1987). (1987): Screening for diabetes in pregnancy: is a random blood glucose enough?, *Diabet Med* 4, pp. 160-163.
- [149] Lang U, Künzel W (1990): Maternale Blutglukose als Screening für Kohlenhydrattoleranzstörungen in der Schwangerschaft, *Gynäkologe* 23, pp. 303-306.

- [150] Sacks DA, Greenspoon JS, Fotheringham N J (1992): Could the fasting plasma glucose assay be used to screen for gestational diabetes?, *Reprod Med* 37, pp. 907-909.
- [151] Hopp H, Vollert W, Ragosch V, Pritze W, Ebert A, Entezami M, Weitzel H (1995): Vermeidung kindlicher Risiken durch ein generelles Gestationsdiabetes-Screening, intensivierete Diagnostik und konsequente Therapie, *Gebh Frauenheilk* 55, pp. 28-31.
- [152] Schrader HM, Jovanovic-Peterson L, Bevier WC, Peterson CM (1995): Fasting plasma glucose and glycosylated plasma protein at 24 to 28 weeks of gestation predict macrosomia in the general obstetric population, *Am J Perinat* 12, pp. 247-251.
- [153] Nagy G (1993): Postprandial blood-glucose-screening for gestational diabetes, *Zentralbl Gynakol* 115, pp. 36-40.
- [154] Roberts AB, Baker JR, Metcalf P, Mullard C (1990): Fructosamine compared with a glucose load as a screening test for gestational diabetes, *Obstet Gynecol* 76, pp. 773-781.
- [155] Hughes PF, Agarwal M, Newman P, Morrison J (1995): An evaluation of fructosamine estimation in screening for gestational diabetes mellitus. *Diabet.Med.* 12, 708-712, *Diabet Med* 12, pp. 708-712.
- [156] Agarwal MM, Hughes PF, Punnosie J, Ezimokhai M, Thomas L (2001): Gestational diabetes screening of a multiethnic, high-risk population using.
- [157] Cousins L, Dattel BJ, Hollingsworth DR, Zettner A (1984): Glycosylated hemoglobin as a screening test for carbohydrate intolerance in pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 150, pp. 455-460.
- [158] Knopp RH, Magee MS, Walden CE, Bonet B, Benedetti TJ (1992): Prediction of infant birth weight by GDM screening tests. Importance of plasma triglyceride, *Diabetes Care* 15, pp. 1605-1613.
- [159] Marks V (1996): Blood glucose: its measurement and clinical importance, *Clin Chim Acta* 251, pp. 3-17.
- [160] Burrin JM, Alberti KGMM (1990): What is blood glucose: can it be measured?, *Diabetic Medicine* 7, pp. 199-206.
- [161] Schlebusch H (1996): Dezentrale Blutglucosebestimmungen im Krankenhaus, *DG Klinische Chemie Mitteilungen* 27, pp. 91-103.
- [162] Hicks JM, Haeckel R, Price CP, Lewandrowski K, Wu AHB (2001): Recommendations and opinions for the use of point-of-care testing for hospitals and primary care: summary of a 1999 symposium, *Clinica Chimica Acta* 303, pp. 1-17.
- [163] Deutsche Diabetes-Gesellschaft (1993): Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes. Richtlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft 1992, *Frauenarzt* 34, pp. 13-14.
- [164] Institute of Medicine (2003), <http://www.iom.edu/includes/DBFile.asp?id=4154>.
- [165] Kaiser LL, Allen L, (2002): Position of the American Dietetic Association: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome, *J Am Diet Assoc* 102, pp. 1479-1490.
- [166] Hollingsworth DR, Ney DM (1992): Caloric restriction in pregnant diabetic women: a review of maternal obesity, glucose and insulin relationships as investigated at the University of California, San Diego, *J Am Coll Nutr* 11, pp. 251-258.
- [167] Jovanovic-Peterson L, Peterson CM (1990): Dietary manipulation as a primary treatment strategy for pregnancies complicated by diabetes, *J Am Coll Nutr* 9, pp. 320-325.
- [168] Jovanovic-Peterson L, Peterson CM (1992): Nutritional management of the obese gestational diabetic pregnant woman, *J Am Coll Nutr* 11, pp. 246-250.
- [169] Hytten FE, Leitch I (1971): *The Physiology of Human Pregnancy*, Blackwell Science, Oxford.
- [170] Durnin JV, McKillop FM, Grant S, Fitzgerald G (1985): Is nutritional status endangered by virtually no extra intake during pregnancy?, *Lancet* 2, pp. 823-825.
- [171] Mulford MI, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM (1993): Alternative therapies for the management of gestational diabetes, *Clin Perinat* 20, pp. 619-634.

- [172] Abrams BF, Laros RK Jr. (1986): Prepregnancy weight, weight gain, and birth weight, *Am J Obstet Gynecol* 154, pp. 503-509.
- [173] Catalano PM, Roman-Drago NM, Amini SB, Sims EA (1998): Longitudinal changes in body composition and energy balance in lean women with normal and abnormal glucose tolerance during pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 179, pp. 156-165.
- [174] National Academy of Sciences (2003): Total Amount and Pattern of Weight Gain: Physiologic and Maternal Determinants, The National Academies Press.
<http://books.nap.edu/books/0309041384/html/96.html>
- [175] Metzger BE (1991): Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus, *Diabetes* 40 [Suppl. 2], pp. 197-201.
- [176] Major CA, Henry MJ, de Veciana M, Morgan MA (1998): The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes, *Obstet Gynecol* 91, pp. 600-604.
- [177] Knopp RH, Magee MS, Raisys V, Benedetti T (1991): Metabolic effects of hypocaloric diets in management of gestational diabetes, *Diabetes* 40 [Suppl. 2], pp. 165-171.
- [178] Magee MS, Knopp RH, Benedetti TJ (1990): Metabolic effects of 1200-kcal diet in obese pregnant women with gestational diabetes, *Diabetes* 39, pp. 234-240.
- [179] Knopp RH, Magee MS, Raisys V, Benedetti T, Bonet B (1991): Hypocaloric diets and ketogenesis in the management of obese gestational diabetic women, *J Am Coll Nutr* 10, pp. 649-667.
- [180] Churchill JA, Moghissi KS, Evans TN, Frohman (1969): Relationships of maternal amino acid blood levels to fetal development, *Obstet Gynecol* 33, pp. 492-495.
- [181] Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K (1991): Correlations between antepartum maternal metabolism and child intelligence, *N Engl J Med* 325, pp. 911-916.
- [182] Mills JL, Knopp RH, Simpson JL, Jovanovic-Peterson L, Metzger BE, Holmes LB, Aarons JH, Brown Z, Reed GF, Bieber FR (1988): Lack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis, *N Engl J Med* 318, pp. 671-676.
- [183] Jenkins DJ, Ocana A, Jenkins AL, Wolever TM, Vuksan V, Katzman L, Hollands M, and Greenberg G, Corey P, Patten R (1992): Metabolic advantages of spreading the nutrient load: effects of increased meal frequency in non-insulin-dependent diabetes, *Am J Clin Nutr* 55, pp. 461-467.
- [184] Peterson CM, Jovanovic-Peterson L (1991): Percentage of carbohydrate and glycemic response to breakfast, lunch, and dinner in women with gestational diabetes, *Diabetes* 40 [Suppl. 2], pp. 172-174.
- [185] Loma Linda University Medical Center (2003): California Diabetes and Pregnancy Program. Sweet Success Program, <http://www.llu.edu/llumc/sweetsuccess/index.html>.
- [186] Wijendran V, Bendel RB, Couch SC, Philipson EH, Thomsen K, Zhang X, Lammi-Keefe CJ (1999): Maternal plasma phospholipid polyunsaturated fatty acids in pregnancy with and without gestational diabetes mellitus: relations with maternal factors, *Am J Clin Nutr* 70, pp. 53-61.
- [187] Jovanovic L (1999): Time to reassess the optimal dietary prescription for women with gestational diabetes, *Am J Clin Nutr* 70, pp. 3-4.
- [188] Montelongo A, Lasuncion MA, Pallardo LF, Herrera E (1992): Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women, *Diabetes* 41, pp. 1651-1659.
- [189] Heinemann L, Berger M (2000): *Insulintherapie*, M, Berger, Diabetes mellitus pp. 125-149, Urban&Fischer, München.

- [190] Kitzmiller JL, Main E, Ward B, Theiss T, Peterson DL (1999): Insulin lispro and the development of proliferative diabetic retinopathy during pregnancy., *Diabetes Care* 22, pp. 874-876.
- [191] Scherbaum WA, Lankisch MR, Pawlowski B, Somville T (2002): Insulin Lispro in pregnancy--retrospective analysis of 33 cases and matched controls, *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 110, pp. 6-9.
- [192] Persson B, Swahn ML, Hjertberg R, Hanson U, Nord E, Nordlander E, Hansson LO (2002): Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus, *Diabetes Res Clin Pract* 58, pp. 115-121.
- [193] Masson EA, Patmore JE, Brash PD, Baxter M, Caldwell G, Gallen IW, Price PA, Vice PA, Walker JD, Lindow SW (2003): Pregnancy outcome in Type 1 diabetes mellitus treated with insulin lispro (Humalog), *Diabet Med* 20, pp. 46-50.
- [194] Elliott BD, Langer O, Schenker S, Johnson RF (1991): Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta, *Am J Obstet Gynecol* 165, pp. 807-812.
- [195] Elliott BD, Schenker S, Langer O, Johnson R, Prihoda T (1994): Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: a model of human placental drug transfer, *Am J Obstet Gynecol* 171, pp. 653-660.
- [196] Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L (2000): Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies, *Diabet Med* 17, pp. 507-511.
- [197] Jensen DM, Sorensen B, Feilberg-Jorgensen N, Westergaard JG, Beck-Nielsen H (2000): Maternal and perinatal outcomes in 143 Danish women with gestational diabetes mellitus and 143 controls with a similar risk profile, *Diabet Med* 17, pp. 281-286.
- [198] Hall DC, Kaufmann DA (1987): Effects of aerobic and strength conditioning on pregnancy outcomes, *Am J Obstet Gynecol* 157, pp. 1199-1203.
- [199] Clapp JF 3rd (1990): The course of labor after endurance exercise during pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 163, pp. 1799-1805.
- [200] Clapp JF 3rd, Capeless EL (1990): Neonatal morphometrics after endurance exercise during pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 163, pp. 1805-1811.
- [201] Varrassi G, Bazzano C, Edwards WT (1989): Effects of physical activity on maternal plasma beta-endorphin levels and perception of labor pain, *Am J Obstet Gynecol* 160, pp. 707-712.
- [202] Artal R (2003): Exercise: the alternative therapeutic intervention for gestational diabetes, *Clin Obstet Gynecol* 46, pp. 479-487.
- [203] Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM (1989): Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes, *Am J Obstet Gynecol* 161, pp. 415-419.
- [204] Bung P, Bung C, Artal R, Khodiguian N, Fallenstein F, Spatling L (1993): Therapeutic exercise for insulin-requiring gestational diabetics: effects on the fetus--results of a randomized prospective longitudinal study, *J Perinat Med* 21, pp. 125-137.
- [205] Bung P (1997): Schwangerschaft und Sport - physiologische Überlegungen und praktische Beispiele, *Z Geburtsh Neonatol* 201 [Suppl. 1], pp. 13-20.
- [206] Jovanovic-Peterson L, Bevier W, Peterson CM (1997): The Santa Barbara County Health Care Services program: birth weight change concomitant with screening for and treatment of glucose-intolerance of pregnancy: a potential cost-effective intervention?, *Am J Perinatol* 14, pp. 221-228.
- [207] Weiss PA, Hofmann HM, Winter RR et al (1986): Diagnosis and treatment of gestational diabetes according to amniotic fluid insulin levels, *Arch Gynecol* 239, pp. 81-91.
- [208] Koschinsky T, Heinemann L (2001): Sensors for glucose monitoring: technical and clinical aspects, *Diabetes Metab Res Rev* 17, pp. 113-123.

- [209] Gross TM (2002): Area under the curve analysis of CGMS profiles provides greater detail on hypo-and hyperglycemic exposure than HbA1c, *Diabetes* 51 [Suppl. 2], p. 493.
- [210] Broz, et al (2001): Continuous glucose monitoring can help to decrease frequency of symptomatic hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion, *Diabetologia* 44 [Suppl. 1], p. 837.
- [211] Carr, et al (2002): Continuous glucose monitoring in marathon runners with type 1 diabetes during the 2001 Chicago marathon, *Diabetes* 51 [Suppl. 2], p. 988.
- [212] Deiss, et al (2001): Long hypoglycaemic periods detected by subcutaneous continuous glucose monitoring in toddlers and pre-school children with diabetes mellitus, *Diabetic Medicine* 18, pp. 333-338.
- [213] Jovanovic L (2000): The role of continuous glucose monitoring in gestational diabetes mellitus, *Diabetes Technol Ther* 2 [Suppl. 1], pp. S67-S71.
- [214] St-Louis P (2000): Status of point-of-care testing: promise, realities, and possibilities, *Clin Biochem* 33, pp. 427-440.
- [215] Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S, Peters RK, Buley A, Xiang AH, Bryne JD, Sutherland C, Montoro MN, Buchanan TA (2001): A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia, *Diabetes Care* 24, pp. 1904-1910.
- [216] Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L, Divon M (1989): Management of women with one abnormal oral glucose tolerance test value reduces adverse outcome in pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 161, pp. 593-599.
- [217] Langer O, Berkus M, Brustman L, Anyaegbunam A, Mazze R (1991): Rationale for insulin management in gestational diabetes mellitus, *Diabetes* 40 [Suppl. 2], pp. 186-190.
- [218] Langer O, Mazze R (1988): The relationship between large-for-gestational-age infants and glycemic control in women with gestational diabetes, *Am J Obstet Gynecol* 159, pp. 1478-1483.
- [219] Hughes OR (1975): Reduced carbohydrate intake in the preparatory diet and the reliability of the oral glucose tolerance test, *Aviat Space Environ Med* 46, pp. 725-728.
- [220] Harlass FE, Brady K, Read JA (1991): Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 164, pp. 564-568.
- [221] Vambergue A, Nuttens MC, Goeusse P, Biaisque S, Lepeut M, Fontaine P (2002): Pregnancy induced hypertension in women with gestational carbohydrate intolerance: the diagest study, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 102, pp. 31-35.
- [222] Corcoy R, Gascon N, de Leiva A, Ordonez-Llanos J (2000): Usual delay in sample processing can modify gestational diabetes screening, *Diabetes Care* 23, p. 429.
- [223] Bergenstal R, Pearson J, Cembrowski GS, Bina D, Davidson J, List S (2000): Identifying variables associated with inaccurate self-monitoring of blood glucose: proposed guidelines to improve accuracy, *Diabetes Educ* 26, pp. 981-989.
- [224] Alto WA, Meyer D, Schneid J, Bryson P, Kindig J (2002): Assuring the accuracy of home glucose monitoring, *J Am Board Fam Pract* 15, pp. 1-6.
- [225] Brinkmeier T (1994): Einfluss des Blutzuckertagesprofils auf das fetale und maternale Outcome" Dissertation, Humboldt-Universität zu Berlin, 2003, Turnhout HEW van, Lotgering FK, Wallenburg HCS. Poor sensitivity of the fifty-gram one-hour glucose screening test for hyperglycemia, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 53, pp. 7-10.

9 Eidesstattliche Versicherung

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG


gemäß Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

14.01.04

Datum



Unterschrift

10 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dudenhausen für die Überlassung des Themas, die unentwegte Betreuung und Förderung sowie dafür, dass ich sämtliche Möglichkeiten einer wissenschaftlichen Karriere nutzen konnte.

Ich möchte allen Mitarbeitern der Frauenklinik ganz herzlich danken! Ohne ihre Unterstützung, ohne das soziale Umfeld, das sie mir gegeben haben, wäre meine Arbeit nicht möglich gewesen.

Sehr herzlich möchte ich in diesem Zusammenhang auch Prof. Dr. med. Andreas Plagemann sowie Dr. med. Thomas Harder für die bisherige Zusammenarbeit danken. Ich hoffe sehr, dass wir diese zukünftig vertiefen werden und die große Chance ausnutzen, die die klinisch-experimentelle Zusammenarbeit bietet!

Großer Dank gilt den von mir betreuten Doktoranden, die mit zum Teil großer Aufopferung an meinen Ideen, Wünschen und auch Forderungen arbeiteten und damit erheblich zur Vervollständigung des Gesamtwerkes beitrugen. Dank geht an:

Dr. med. Sabine Achilles, Dr. med. Deborah Bauer, Katrin Brandt, Dr. med. Tina Brinkmeier, Dr. med. Christine Dreweck, Eva Elsner, Lennart Elze, Barbara Engel, Tatjana Hardenberg, André Ihlenfeld, Luise Keller, Dr. med. Ines Kemper, Barbara Kurzidim, Carola Lüke, Mandana Mahmoudi, Jutta Mönnich, Jennifer Nanz, Claudia Ritterrath, Karen Salomon, Julia Schaff, Amelie Schlüter, Aline Schumann, Tina Siegmund, Dr. med. Sybille Stegmeier, Neda Talai Rad, Anika Teege, Tessa Winkel, Dr. med. Kathrin Wohlfarth

Ebenfalls ein großer Dank geht an Frau Gerda Siebert und Frau Tania Schink aus dem Institut für Medizinische Biometrie, die nicht nur die statistische Auswertung der von mir betreuten Doktorarbeiten kompetent betreut haben, sondern geduldig meine vielen Fragen beantworteten.

Meinen Eltern, Brigitte und Reiner Bühling, möchte ich für die nunmehr seit mehreren Jahrzehnten andauernde Unterstützung danken. Ich wünschte, meine „Ausbildung“ wäre bald beendet, fürchte aber, dass dies nie der Fall sein wird.

Frau Ursula Stein, meiner Berliner „Vize-Mutter“, danke ich aufrichtig und herzlich für die immer wohlwollende Unterstützung, den Zuspruch und die sehr netten, dienstlichen und privaten Gespräche.

Der größte Dank aber gebührt meiner Frau Tina, die sich viele Stunden meine Beschwerden über das mir begegnende, z.T. leider auch sehr unwissenschaftliche Verhalten anhören musste sowie meiner Tochter Maxilina Leoni Bühling, die mich den wahren Sinn des Lebens lehrt! Vielen, vielen Dank für Eure Geduld – es ist die letzte Habilitation!